

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Estudio fármaco-económico y de efectividad del
esquema bevacizumab-irinotecan en el
tratamiento de las recurrencias del glioblastoma
multiforme primario frente a otras líneas de
tratamiento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Daniel Ruiz Sánchez

DIRECTORES

Irene Iglesias Peinado
Jaime Peña Díaz

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



**ESTUDIO FARMACO-ECONÓMICO Y DE EFECTIVIDAD DEL
ESQUEMA BEVACIZUMAB-IRINOTECAN EN EL TRATAMIENTO
DE LAS RECURRENCIAS DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PRIMARIO FRENTE A OTRAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO**

DOCTORANDO:

DANIEL RUIZ SÁNCHEZ

DIRIGIDA POR:

IRENE IGLESIAS PEINADO

JAIME PEÑA DÍAZ

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



**ESTUDIO FARMACO-ECONÓMICO Y DE EFECTIVIDAD DEL
ESQUEMA BEVACIZUMAB-IRINOTECAN EN EL TRATAMIENTO
DE LAS RECURRENCIAS DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PRIMARIO FRENTE A OTRAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO**

DOCTORANDO:

DANIEL RUIZ SÁNCHEZ

DIRIGIDA POR:

IRENE IGLESIAS PEINADO

JAIME PEÑA DÍAZ

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



**ESTUDIO FARMACO-ECONÓMICO Y DE EFECTIVIDAD DEL
ESQUEMA BEVACIZUMAB-IRINOTECAN EN EL TRATAMIENTO
DE LAS RECURRENCIAS DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PRIMARIO FRENTE A OTRAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Daniel Ruiz Sánchez

Realizada bajo la dirección de:

Irene Iglesias Peinado

Jaime Peña Díaz

Madrid, Septiembre de 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



Dra. Dña Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Dr. D. Jaime Peña Díaz, Profesor Asociado de la Cátedra de Atención Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado: “**Estudio fármaco-económico y de efectividad del esquema bevacizumab-irinotecan en el tratamiento de las recurrencias del glioblastoma multiforme primario frente a otras líneas de tratamiento**” realizado por el licenciado D. Daniel Ruiz Sánchez bajo nuestra dirección, reúne todas las características necesarias para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid a 13 de octubre de 2016.

Dra. Dña Irene Iglesias Peinado

Dr. D. Jaime Peña Díaz

No hay medicina que cure lo que no cura la felicidad.

Del amor y otros demonios. Gabriel García-Márquez

AGRADECIMIENTOS

Hace ya algunos años que empecé con la aventura de hacer la tesis. En los orígenes uno no es consciente del largo tiempo que ha habrá de dedicarle a su criatura, y de las veces que se arrepentirá del trabajo que escogió, pero como con muchas cosas en esta vida uno aprende a querer lo que es suyo. En ese camino inverso al natural del amor al odio que dicen, se hacen imprescindibles personas que nos alejan de esos penamientos negativos y nos guían a través de nuestra oscuridad. Yo he tenido la suerte de tener a grandes entusiastas del trabajo y de la vida en este recorrido, y por eso no puedo más que agradecerles en estas líneas todo lo que han hecho para que hoy, yo esté aquí.

El primero que he de citar es al Dr. Jaime Peña, que con su optimismo y su incansable accesibilidad me facilitó siempre el trabajo.

A la Dra. Irene Iglesias por su dirección, por lo fácil que siempre hace que sean las cosas.

Otra persona vital en este proyecto y en toda mi formación como farmacéutico, ha sido Miguel Alaguero, que supo ver este estudio antes que nadie y trabajó como director en la sombra para que esta tesis viera la luz. Te agradezco tu compañerismo y tu infatigable trabajo en todo lo que haces, eres un gran referente.

Al Servicio de Farmacia del HUCA, a todo su personal, desde auxiliares, enfermeras, celadores y por supuesto a todos los farmacéuticos, cuyo trabajo también está aquí. En especial a la Dra. Iglesias que con su liderazgo incansable resucitó en nosotros la esperanza por la profesión. Pero sobre todo a mis compañeros de fatiga, todos los residentes que compartieron conmigo 4 años increíbles, Manolo, Patri, Álex, Leti, Cris y Ana; vuestro compañerismo me ha hecho mejor persona.

Otras personas también importantes han sido Pablo y Sabina con su trabajo desinteresado con los datos y Ana Moreno por todo lo demás.

No me puedo olvidar de mi familia, mis padres, con su apoyo incansable y sin preguntas, que siempre me han inculcado que el trabajo duro prevalece sobre lo innato y que sin áquel, éste no sirve absolutamente de nada. A mi familia política por hacerme uno más y por último a quien ha sufrido y sigue sufriendo todas mis locuras y cambios de vida. Ya falta poco para saber que será de nosotros, a ti Andre.

A mis padres y a Andrea

I. INDICES

I.I INDICE INICIAL

INDICES.....	I
ABREVIATURAS.....	XI
RESUMEN.....	XIII
ABSTRACT.....	XIX

I.II INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Epidemiología	9
1.2 Etiología	13
1.3 Factores pronóstico	15
1.4 Patogénesis	17
1.5 Biología molecular	19
1.6 Clínica	21
1.7 Diagnóstico	23
1.8 Tratamiento	29
1.8.1 Cirugía	30
1.8.2 Radioterapia	34
1.8.3 Quimioterapia	38
1.9 Angiogénesis y Bevacizumab	43

2. OBJETIVOS.....	53
2.1 Objetivos generales	
2.2 Objetivos específicos	
3. HIPÓTESIS.....	57
4. METODOLOGÍA.....	61
4.1 Diseño del estudio	63
4.2 Población del estudio	67
4.3 Definición de variables	69
4.4 Obtención de la información	71
5. RESULTADOS.....	75
5.1 Pacientes del estudio	77
5.2 Tratamientos	81
5.3 Efectividad de los tratamientos	84
5.3.1 Supervivencia global	84
5.3.2 Tiempo hasta progresión a la primera línea	85
5.3.3 Duración del tratamiento de primera línea en las dos cohortes	86
5.3.4 Tiempo hasta progresión a la segunda línea de tratamiento con BVZ/CPT-11	88
5.3.5 Supervivencia parcial a la segunda línea de tratamiento con BVZ/CPT-11	89
5.3.6 Tiempo hasta progresión a la segunda línea de tratamiento en la cohorte de control.	91

5.3.7 Supervivencia parcial a la segunda línea de tratamiento en la cohorte sin BVZ/CPT-11	92
5.4 Efectividad de los tratamientos en función del sexo y de los factores pronóstico	94
5.4.1 Efectividad en función del sexo	94
5.4.2 Efectividad en función de la edad	100
5.4.3 Efectividad en función del Karnofsky Performance Status	106
5.4.4 Efectividad en función del tipo de resección quirúrgica	112
5.5 Tendencia de las dosis de corticoides	119
5.6 Análisis farmacoeconómico	121
5.7 Cálculo de las supervivencias y del coste teniendo en cuenta los pacientes que llegaron a 2ª línea en ambas cohortes	129
6. DISCUSIÓN.....	131
6.1 Pacientes	133
6.2 Efectividad de los tratamientos	135
6.3 Impacto de los factores pronóstico y el sexo en la efectividad	139
6.4 Análisis farmacoeconómico	143
6.5 Sesgos y limitaciones	146
7. CONCLUSIONES.....	149
8. BIBLIOGRAFÍA.....	153

9. ANEXOS.....	175
----------------	-----

I.III ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los tumores cerebrales según su histología	4
Tabla 2. Distribución de los tumores cerebrales y oculares	10
Tabla 3. Distribución de los tumores cerebrales diagnosticados en el P. de Asturias durante el año 2013 por área sanitaria y edad.	12
Tabla 4. Recomendaciones para el manejo de la hipertensión en pacientes tratados con agentes frente a VEGF.	47
Tabla 5. Características clínicas y demográficas de los pacientes.	79
Tabla 6. Mediana, error típico e intervalo de confianza de la duración del tratamiento con TMZ para las dos cohortes de pacientes.	86
Tabla 7. Mediana, error típico e intervalo de confianza de la supervivencia parcial a la segunda línea con BVZ/CPT-11.	89
Tabla 8. Mediana, error típico e intervalo de confianza de la supervivencia parcial a la segunda línea en la cohorte sin BVZ/CPT-11.	92
Tabla 9. Resumen del procesamiento de los casos según sexo.	94
Tabla 10. Mediana de la supervivencia en cada cohorte según el sexo.	95
Tabla 11. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes sexos.	95
Tabla 12. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de cohorte.	96
Tabla 13. Resumen del procesamiento de los casos de efectividad según edad.	100
Tabla 14. Mediana de la supervivencia en función de la edad.	101
Tabla 15. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes	101

sexos.

Tabla 16. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de cohorte.	102
Tabla 17. Resumen del procesamiento de los casos de efectividad según KPS.	106
Tabla 18. Mediana de la supervivencia en función del KPS.	107
Tabla 19. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grupos de KPS en cada cohorte.	107
Tabla 20. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según las diferentes cohortes.	108
Tabla 21. Resumen del procesamiento de los casos de efectividad según resección.	113
Tabla 22. Mediana de la supervivencia en función del tipo de resección.	114
Tabla 23. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grupos de tipo de resección en cada cohorte.	114
Tabla 24. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según las diferentes cohortes en función del grado de resección.	115
Tabla 25. Costes del tratamiento de segunda línea en la cohorte con BVZ/CPT-11, desglosado en coste de los agentes quimioterápicos, costes de la preparación, monitorización y premedicación.	125
Tabla 26. Costes del tratamiento de segunda línea en la cohorte sin BVZ/CPT-11, desglosado en coste de los agentes quimioterápicos, costes de la preparación, monitorización y premedicación.	127

Tabla 27. Cálculo de Hazard ratio para las diferencias de supervivencia entre las dos cohortes. **129**

I.IV INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cortes histológicos de un glioblastoma multiforme	6
Figura 2. Resonancia magnética de Glioblastoma multiforme	25
Figura 3. Vías de transducción de señales que promueven la angiogénesis y lugar de acción de BVZ y otros fármacos angiogénicos.	44
Figura 4. Selección de pacientes en la cohorte de control.	77
Figura 5. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global de las dos cohortes	84
Figura 6. Curva de Kaplan.Meier del THP para las dos cohortes.	85
Figura 7. Curva de Kaplan Meier de la duración del tratamiento con TMZ para las dos cohortes.	87
Figura 8. Curva de Kaplan-Meier del THP de la segunda línea con BVZ.	88
Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia parcial a la segunda línea con BVZ/CPT-11.	90
Figura 10. Curva de Kaplan-Meier del THP para la segunda línea en la cohorte sin BVZ/CPT-11.	91
Figura 11. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia parcial a la segunda línea en la cohorte sin BVZ/CPT-11.	93
Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los hombres en las dos cohortes de tratamiento.	96
Figura 13. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de las mujeres en las dos cohortes de tratamiento.	97
Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la cohorte con BVZ/CPT-11 en función del sexo.	98
Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la cohorte de control, no tratada con el esquema BVZ/CPT-11 en función del sexo.	99
Figura 16. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los menores de 58	102

años en las dos cohortes de tratamiento.

Figura 17. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con 58 años o más en las dos cohortes de tratamiento. **103**

Figura 18. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la cohorte con el esquema a estudio en función de la edad, según los grupos seleccionados. **104**

Figura 19. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la cohorte sin BVZ/CPT-11 en función de la edad, según los grupos seleccionados. **105**

Figura 20. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con un KPS mayor o igual a 80% en las dos cohorte de tratamiento. **108**

Figura 21. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con un KPS menor a 80% en las dos cohorte de tratamiento. **109**

Figura 22. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes de la cohorte con BVZ en función del KPS. **110**

Figura 23. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes de la cohorte no tratados con BVZ en función del KPS. **111**

Figura 24. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con una resección total en las dos cohorte de tratamiento. **115**

Figura 25. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con una resección parcial en las dos cohorte de tratamiento. **116**

Figura 26. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes de la cohorte con BVZ en función del grado de resección quirúrgica. **117**

Figura 27. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes de la cohorte no tratados con BVZ en función del grado de resección quirúrgica. **118**

Figura 28. Cambio en la dosis de dexametasona a lo largo del tiempo para la mediana, el percentil 25 y el percentil 75. El número de pacientes incluidos en el análisis en cada tiempo se encuentra entre paréntesis. **120**

II. ABREVIATURAS

AA: Astrocitoma Anaplásico

ABG: Astrocitoma de bajo grado

ADC: Coeficiente de difusión aparente

BCNU: Carmustina

BVZ: Bevacizumab

CCNU: Lomustina

CEIC: Comité ético de investigación clínica

CPT11: Irinotecán

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EGFR: Receptor de factor de crecimiento epidérmico

FDA: Food and Drugs Administration

GBM: Glioblastoma Multiforme

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

KPS: Karnofsky performance status

MGMT: Metil guanina DNA metiltransferasa

MSCPS: Ministerio de Sanidad, consumo y política social.

OMS: Organización Mundial de la Salud

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PET: Tomografía de emisión de positrones

QT: Quimioterapia

RM: Resonancia magnética

RT: Radioterapia

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SNC: Sistema Nervioso Central

SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales

TC: Tomografía computerizada

TMZ: Temozolomida

VEGF: factor de crecimiento epidérmico

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento de endotelio vascular

VSR: Volumen sanguíneo regional

RESUMEN

III. RESUMEN

El glioblastoma multiforme es un tipo de cáncer que afecta a las células de la glía del sistema nervioso central. Según el último informe del Central Brain Tumor Registry of the United States, el glioblastoma fue el tipo de tumor cerebral primario más diagnosticado en EEUU en los años 2007-2011. Constituye el tumor maligno primario más agresivo en adultos, siendo de resolución fatal. La prevalencia de la enfermedad es mayor en hombres que en mujeres con un ratio hombres/mujeres de 1, 6.

A pesar de los numerosos avances científicos, la mediana de supervivencia para estos pacientes con únicamente el tratamiento estándar (resección quirúrgica, radioterapia (RT) y Temozolomida (TMZ) seguida de TMZ de mantenimiento durante 6 ciclos) sigue siendo baja, manteniéndose alrededor de los 14 meses.

En el caso de las recurrencias a esa primera línea, no hay a día de hoy en Europa ningún tratamiento aprobado. La utilización de Bevacizumab+Irinotecan (BVZ/CPT-11) en GBM, se basa en la alta vascularización de este tipo de tumores y en datos preclínicos que demuestran la dependencia del crecimiento del glioma con la generación de vasos sanguíneos asociados al tumor. Nuestro estudio se encuadra en la necesidad de conocer el coste-efectividad de la combinación BVZ/CPT-11, y calcular el coste incremental que supone la introducción de esta segunda línea en el tratamiento del GBM comparado con los registros históricos que disponemos de los pacientes no tratados en segunda línea con este esquema. Además de intentar hallar algún factor pronóstico que nos permita seleccionar los pacientes que más se beneficiarían de este tratamiento.

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes con grupo control, donde calculamos el coste-efectividad de un tratamiento de quimioterapia en función del coste-

incremental. Se incluyeron pacientes diagnosticados de GBM primario entre los años 2001 y 2011 en el Principado de Asturias (España) y tratados en el HUCA.

En la cohorte de control se incluyeron todos los pacientes tratados con TMZ entre enero de 2001 y diciembre de 2006, en la cohorte con BVZ/CPT-11, se incluyeron todos los pacientes tratados con el esquema a estudio en segunda línea, entre enero de 2007 y diciembre de 2011 y que cumplieran los criterios de inclusión.

Como variable principal de efectividad del estudio se utilizó la supervivencia global, calculada como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento. Tras calcular la efectividad de las dos cohortes del estudio, valoramos los costes de los tratamientos de segunda línea, asumiendo que los costes de la primera línea eran los mismos. Con el coste incremental del esquema a estudio frente a los esquemas de segunda línea de la cohorte de control, y con la diferencia de medianas de supervivencia entre las cohortes, estudiamos si se trataba de una línea coste-efectiva.

En la cohorte control sin BVZ, se incluyeron 41 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, en la cohorte con BVZ, 36. La mediana de supervivencia para la cohorte de control fue de 13,23 meses IC95% (11,79 a 14,68) y para la cohorte con BVZ fue de 17,63 meses IC95% (15,38 a 19,89). La diferencia de supervivencias tiene una $p=0,049$.

En la cohorte con el esquema que incluía BVZ el coste final para los 36 pacientes tratados fue de 629.277,57 €. El coste en la cohorte de control fue de 16.771,29 €. Para todos aquellos pacientes que no recibieron segunda línea dentro de la cohorte de control, el coste asignado fue de 0 €.

De esta forma, aumentar la supervivencia en 4,4 meses a 36 pacientes supuso 612.506,28 €, lo que supone un coste por año de vida ganado de 46.401,99€.

No existieron diferencias entre los pacientes de ambas cohortes en cuanto a las variables de interés que pueden ser confusoras, tanto el sexo, la edad, el Karnofsky al diagnóstico como el tipo de resección practicada. Al comparar directamente estas variables en las dos cohortes obtenemos $p > 0,05$ por lo que concluimos que no hay diferencias significativas entre los grupos por las variables comentadas.

En este estudio queda demostrada la efectividad del esquema BVZ/CPT-11 para el tratamiento de GBM primario. Si comparamos los datos que hemos obtenido para pacientes tratados únicamente con RT y TMZ concomitante más TMZ de mantenimiento, vemos como la mediana de supervivencia total desde el diagnóstico se incrementa casi en 4 meses.

Para los datos en la cohorte sin BVZ, encontramos que la supervivencia se acerca al ensayo pivotal de la TMZ, donde la mediana de supervivencia fue de 14 meses.

En cuanto a los costes y el coste-efectividad, los valores que manejamos para aumentar en un año la supervivencia hablan de más de 40.000 €, teniendo en cuenta que la diferencia de medianas de supervivencia fue poco significativa, se antoja un coste demasiado alto.

Considerando que las guías del NICE plantean el máximo coste financiable en 40.000€, hablando siempre de quality-adjusted life years measurement (QALY), y sabiendo que en nuestro estudio fue imposible medir correctamente la calidad de vida al tratarse de un estudio retrospectivo, llegamos a la conclusión de que el coste económico de aumentar la supervivencia en 4 meses es demasiado alto para un sistema sanitario público con recursos necesariamente finitos, especialmente en la situación actual de ajuste presupuestario.

En el análisis multivariante no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre las variables que consideramos confusoras. Aunque si que es de destacar las diferencias clínicamente significativas que hemos encontrado.

Con los datos expuestos llegamos a la conclusión de que el tratamiento de segunda línea BVZ/CPT-11, si bien es efectivo, no es costo-efectivo ya que el coste-incremental que supone frente a otras líneas de tratamiento no es asumible por el sistema sanitario público.

ABSTRACT

IV. **ABSTRACT**

Glioblastoma multiforme is a type of cancer that affects the glial cells of the central nervous system (CNS). According to the latest report from the Central Brain Tumor Registry of the United States, glioblastoma was the most diagnosed type of primary brain tumour in the USA between 2007-2011. Furthermore, it is the most aggressive primary malignant tumour in adults, with a 100% fatality rate. The illness is more prevalent in men than in women, with a men/women ratio of 1.6.

Despite numerous scientific advancements, the median survival time for these patients just with standard treatment (surgical resection, radiotherapy (RT) and Temozolomide (TMZ) followed by 6 cycles of maintenance TMZ) is still low, remaining at around 14 months.

In the case of recurrences of this first line, at present there is no approved treatment in Europe. The use of Bevacizumab+Irinotecan (BVZ/CPT-11) in GBM is based on the high vascularisation of this type of tumour and in preclinical data that show the dependence of the growth of the glioma on the generation of blood vessels associated with the tumour. Our study focuses on the need to know the cost-effectiveness of the BVZ/CPT-11 combination, and calculate the incremental cost adjusted to the quality of life that the introduction of this second line of GBM treatment supposes, compared to the historical records that are available to us for patients who have not undergone second-line treatment with this regimen. Furthermore we tried to find prognostic factors that help us to select the patients who would most benefit from BVZ/CPT-11 treatment.

A retrospective cohort study with a control group was carried out, where we calculated the cost-effectiveness of a course of chemotherapy based on incremental cost. Patients diagnosed with primary GBM between 2001 and 2011 in the Principality of Asturias (Spain) and treated in the HUCA.

The control cohort included all patients treated with TMZ between January 2001 and December 2006, the BVZ/CPT-11 cohort included all patients treated with the second-line study regimen between January 2007 and December 2011 and who fulfilled the inclusion criteria.

Overall survival (OS) was used as a main variable of effectiveness of the study, calculated as the time passed from the diagnosis to the date of death. After calculating the effectiveness of the two cohort studies, we evaluated the costs of the second-line treatments, assuming that the first-line costs were the same. With the incremental cost of the study regimen compared to the second-line control cohort schedules, and with the median differences of survival between the cohorts, we studied whether it involved a cost-effective line.

In the non-BVZ control cohort there were 41 patients that fulfilled the inclusion criteria. In the BVZ cohort there were 36. The median survival for the control cohort was 13.23 months CI95% (11.79 to 14.68) and for the cohort with BVZ it stood at 17.63 months CI95% (15.38 to 19.89). This difference in survival has a $p=0.049$.

In the cohort with the regimen that included BVZX the final cost for the 36 patients treated stood at € 629,277.57 (Table 4). The cost in the control cohort was €16,771.29 (Table 5). For all those patients that did not receive a second line within the control cohort, the assigned cost was €0.

In this way, increasing survival to 4.4 months for 36 patients came to €612,628, meaning a cost of €46,401.99 per year of life gained.

There are no differences between the patients from either cohort in terms of the variables of interest that can be confusing; sex, age, the Karnofsky scale of the diagnosis or the type of resection carried out. When directly comparing these variables in the two cohorts we obtain $p > 0.05$, to which we conclude that there are no significant differences between the groups due to the variables mentioned.

This study demonstrates the effectiveness of the BVZ/CPT-11 regimen for the treatment of primary GBM. If we compare the data that we have obtained for patients treated solely with RT and concomitant TMZ plus TMZ maintenance, we see how the total survival median from diagnosis increases by nearly 4 months.

For the data non-BVZ cohort data, we find that the survival approaches the pivotal TMZ trial, where the median survival stood at 14 months.

In terms of costs and cost-effectiveness, the amounts that we managed in order to increase survival by one year add up to over €40,000, taking into account that the difference of survival medians was of little significance, and out of all the factors previously mentioned, there seems to be a cost that is too high in these current times of budgetary restrictions.

We consider that the NICE guides put the maximum fundable cost at €40,000, always speaking about quality-adjusted life years measurement (QALY) (30), and knowing that, as our study was retrospective it was impossible to correctly measure quality of life, we arrived at the conclusion that the economic cost of increasing survival by 4 months is too high for a public health system with necessarily finite resources, especially in the current budgetary situation.

In the multivariate analysis we did not find any statistically significant differences in survival among the variables we considered as confounders. However, the clinically significant differences we found are quite noteworthy.

With the data shown we reach the conclusion that the second-line BVZ/CPT-11 treatment, although effective, is not cost-effective because the incremental cost it supposes compared to other lines of treatment cannot be adopted by the public health system.

1. INTRODUCCIÓN

1. **INTRODUCCIÓN**

Los tumores primarios del SNC constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con comportamiento y pronóstico diferentes que aparecen como consecuencia de la proliferación de las células fenotípicamente distintas que lo constituyen, así como de las de sus vasos y sus envolturas protectoras.

La clasificación más aceptada es la de la OMS¹ (Tabla 1), la cual, sobre criterios histológicos, intenta dar una orientación pronóstica a cada una de las neoplasias.

Dentro del grupo de los tumores neuroepiteliales, los más frecuentes son los gliomas, de los que existen tres tipos. Cada uno de ellos proviene de una de las líneas celulares de la glía (astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias).

Los tumores astrocitarios son el grupo más complejo, comprende tanto formas muy indiferenciadas como proliferaciones de astrocitos prácticamente normales. La OMS reconoce cuatro grados histológicos:

- Grado I: Astrocitoma pilocítico, lesión bien delimitada y en general quística.
- Grado II: Astricitoma difuso bien diferenciado.
- Grado III: Astrocitoma de malignidad intermedia.
- Grado IV: Glioblastoma multiforme, anaplásico y caracterizado por la necrosis la vascularización prominente.

Éste último está caracterizado además por la extrema variabilidad de su morfología y la heterogenicidad entre distintas áreas de un mismo tumor.

Tabla 1. Clasificación de los tumores cerebrales según su histología¹	
Tumores más comunes	GRADO (OMS)
Tumores astrocíticos	
Pilocítico	1
Astrocitoma (difuso, infiltrativo, fibrilar)	2
Anaplásico	3
Glioblastoma	4
Tumores oligodendrogiales y gliomas mixtos	
Oligodendroglioma, bien diferenciado	2
Oligodendroglioma/Astrocitoma mixto	3
Oligodendroglioma/astrocitoma anaplásico mixto	2
Oligodendroglioma anaplásico/astrocitoma anaplásico mixto	3
Glioblastoma con componente oligodendrogial	4
Tumores ependimales	
Ependimoma myxopapilar	1
Ependimoma	2
Ependimoma anaplásico	3
Tumores del plexo coroideo	
Papiloma del plexo coroideo	1
Carcinoma del plexo coroideo	3
Tumores embrionales	
Meduloblastoma	4
Tumor neuroectodermal primitivo supratentorial	4
Tumor teratoide rabdoide atípico	4

Tumores más comunes	GRADO (OMS)
Tumores neuronales y neuronales-gliales	
Ganglioglioma	1-2
Neurocitoma central	2
Paraganglioma terminal del filum	1
Tumor neuroepitelial disembrionárico	1
Tumores del parénquima pineal	
Pineocitoma	2
Pineoblastoma	4
Tumores meningiales	
Meningioma	1
Atípico, células claras, coroide	2
Rabdoide, papilar, o anaplásico (maligno)	3

El glioblastoma multiforme (GBM) constituye el tumor cerebral primario más agresivo en adultos, siendo de resolución fatal. Pese a los numerosos avances que se han producido en el campo de la neurocirugía y de la oncología su tratamiento ha evolucionado poco en los últimos años y la esperanza de vida de aquellos que lo sufren raramente supera los dos años². Afecta preferentemente a adultos. La localización combinada fronto-temporal es la más frecuente y puede existir multifocalidad. Histológicamente está constituido por células astrocitarias pobremente diferenciadas, a menudo pleomórficas con marcada atipia nuclear y elevado índice mitótico. La evidencia de proliferación microvascular y/o necrosis son los criterios

diagnósticos esenciales. La proliferación microvascular presenta un típico aspecto glomeruloide y se localiza próximo a zonas de necrosis. Con menor frecuencia se observa una segunda forma de hiperplasia vascular denominada proliferación endotelial. La necrosis adopta dos formas características: microscópica, con células formando pseudoempalizadas, o grandes áreas de necrosis isquémica asociada a trombosis vasculares.

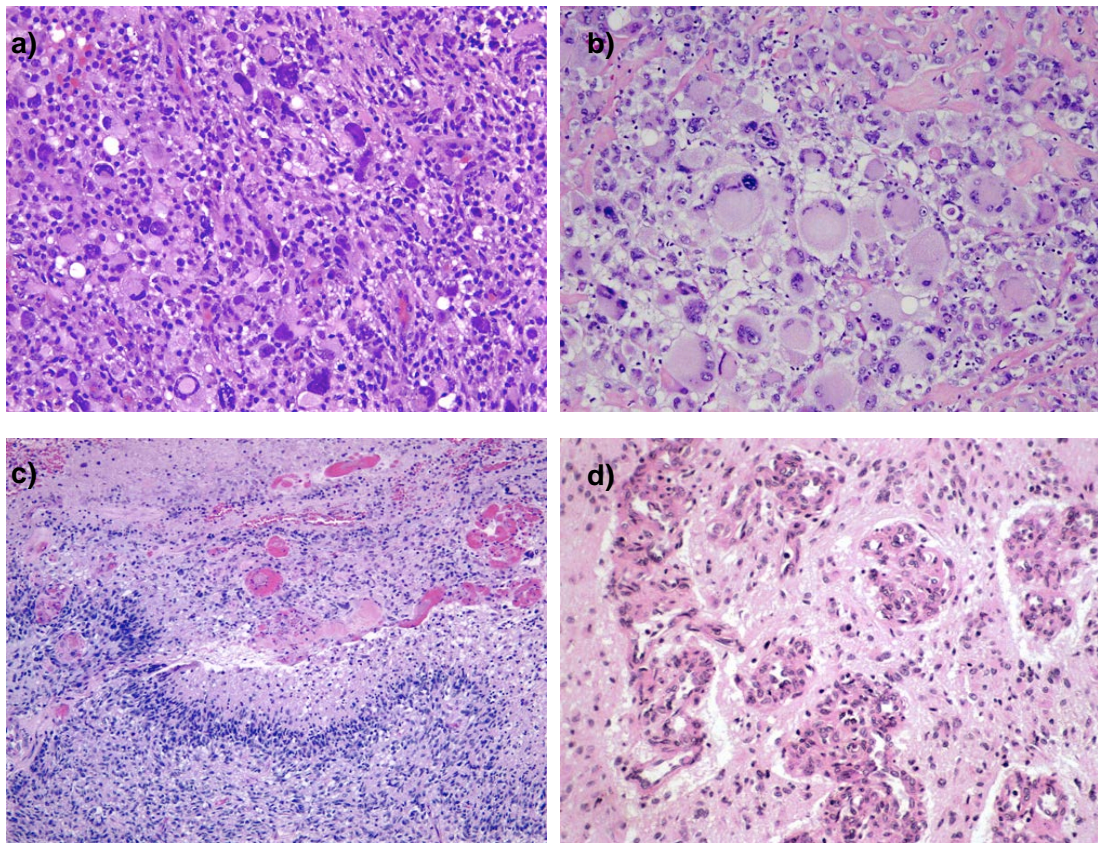


Figura 1. Cortes histológicos de un glioblastoma multiforme en el que se pueden ver: a) anaplasia celular; b) anaplasia extrema en un glioblastoma de células gigantes; c) células en empalizada viables en torno a una zona necrótica. Se puede observar necrosis en la parte superior de la imagen y la proliferación microvascular a lo largo de los bordes izquierdo y derecho; d) proliferación microvascular dentro del tumor

Desde el punto de vista biológico y clínico, se distinguen dos tipos de glioblastoma: GBM primario, sin evidencia clínica o histopatológica de lesión precursora de menor agresividad, que se desarrolla en pacientes de edad avanzada, con una historia clínica de corta evolución, y el GBM secundario, mucho menos frecuente (10%), originado por progresión del astrocitoma difuso o anaplásico, que típicamente afecta a pacientes más jóvenes y con un tiempo de progresión que varía considerablemente, con intervalos que oscilan entre 1 y más de 10 años. Los GBM primarios y secundarios constituyen entidades distintas que parecen evolucionar a través de vías genéticas diferentes, con distintos perfiles de expresión y diferentes respuestas a la terapia.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores cerebrales tienen una incidencia de un 5,5-5,6 por cada 100.000 habitantes, y una mortalidad del 4-5 por cada 100.000 habitantes. Durante el año 2010 en EEUU se diagnosticaron 22.020 nuevos casos de tumores cerebrales primarios, y hubo aproximadamente 13.140 muertes causadas por ellos³. La incidencia de estos tumores ha aumentado en los últimos 30 años, especialmente en las personas mayores⁴. Aún así, son hasta 10 veces más frecuentes las metástasis cerebrales, que los tumores primarios.

El glioblastoma multiforme (grado IV) y el astrocitoma anaplásico (grado III) son los tumores cerebrales más frecuentes en adultos, el GBM suma el 54% de todos los gliomas³.

La edad de mayor incidencia es a partir de los 45 años⁵, la prevalencia de la enfermedad es mayor en los hombres que en las mujeres con una ratio de 1,6 (hombres/mujeres) en Francia en 2004⁶ o de 1,48 en EEUU desde 1973 hasta 2001⁷.

En España un estudio realizado en Girona observó una incidencia desde 1994 hasta 2005 de 5.88 casos por 100,000 habitantes/año (hombres= 6.81; mujeres= 4.99)⁸.

En la región de Asturias que cuenta con una población de más de 1 millón de habitantes, se registraron 53487 tumores en el año 2013, de los cuales 152 (1,5%) fueron tumores del sistema nervioso central. Dentro de estos, el de mayor incidencia con 38 casos (25,0%) fue el GBM⁹. En las siguientes tablas se puede ver la distribución de los tumores cerebrales y oculares en el Principado de Asturias en función de la histología y del área sanitaria de diagnóstico⁹.

Tabla 2. Distribución de los tumores cerebrales y oculares según las variedades histológicas en función del sexo en el Principado de Asturias durante el año 2013

MORFOLOGÍA DETALLADA Y SEXO						
MORFOLOGÍA	HOMBRE		MUJER		TOTAL	
Astrocitoma anaplásico			1	1,2%	1	0,7%
Astrocitoma pilocítico			1	1,2%	1	0,7%
Astrocitoma pilocítico, juvenil			1	1,2%	1	0,7%
Astrocitoma	4	5,9%	4	4,8%	8	5,3%
Carcinoma de células basales			1	1,2%	1	0,7%
Carcinoma de células escamosas	2	2,9%			2	1,3%
Carcinoma in situ de células escamosas	2	2,9%			2	1,3%
Disgerminoma	1	1,5%			1	0,7%
Ependimoma	1	1,5%	3	3,6%	4	2,6%
Ependimoma, anaplásico			1	1,2%	1	0,7%
Ganglioglioma	1	1,5%			1	0,7%
Glioblastoma	23	33,8%	15	17,9%	38	25,0%
Glioma cordoide			1	1,2%	1	0,7%
Glioma maligno	1	1,5%	2	2,4%	3	2,0%
Glioma mixto	4	5,9%	1	1,2%	5	3,3%
Gliomatosis del cerebro	1	1,5%			1	0,7%
Hemangioblastoma	1	1,5%			1	0,7%
Hemangioma cavernoso			1	1,2%	1	0,7%
Hemangiopericitoma	1	1,5%	1	1,2%	2	1,3%

Linfoma de células B de la zona marginal			1	1,2%	1	0,7%
Linfoma de células del manto			1	1,2%	1	0,7%
Linfoma maligno células B grandes difuso	1	1,5%	3	3,6%	4	2,6%
Linfoma maligno	2	3,0%			2	1,4%
Meduloblastoma			3	3,6%	3	2,0%
Melanoma maligno	3	4,4%	2	2,4%	5	3,3%
Melanoma mixto, de células epitelioides y fusiformes	1	1,5%			1	0,7%
Meningioma atípico			1	1,2%	1	0,7%
Meningioma fibroso			6	7,1%	6	3,9%
Meningioma maligno			2	2,4%	2	1,3%
Meningioma meningotelial	2	2,9%	6	7,1%	8	5,3%
Meningioma psamomatoso			3	3,6%	3	2,0%
Meningioma	8	11,8%	15	17,9%	23	15,1%
Meningioma transicional			1	1,2%	1	0,7%
Neoplasia maligna	2	3,0%	1	1,2%	3	2,0%
Neurilemoma	2	2,9%	4	4,8%	6	3,9%
Neurocitoma central	1	1,5%			1	0,7%
Oligodendroglioma anaplásico			1	1,2%	1	0,7%
Oligodendroglioma	1	1,5%	1	1,2%	2	1,3%
Rabdomiosarcoma embrionario	1	1,5%			1	0,7%
Subependimoma	1	1,5%			1	0,7%
Tumor fibroso solitario maligno	1	1,5%			1	0,7%
Total	68	100,0%	84	100%	152	100%

Tabla 3. Distribución de los tumores cerebrales diagnosticados en el P. de Asturias durante el año 2013 por área sanitaria y edad.

ÁREA SANITARIA Y EDAD				
	Tumores	E. mínima	E. máxima	Mediana
I NOROCCIDENTE	8	26	76	54,5
II OCCIDENTE	6	48	91	56,5
III AVILÉS	24	25	83	58,5
IV OVIEDO	42	1	85	62
V GIJÓN	35	14	86	64
VI ORIENTE	7	26	51	34
VII CAUDAL	14	25	82	57
VIII NALÓN	11	40	83	64
DESCONOCIDA	2	49	71	60
OTRAS PROVINCIAS	3	39	60	60
Total	152	1	91	59

1.2. ETIOLOGÍA

Las causas de estos tumores son desconocidas, aunque se vislumbran algunas de estas:

- Causas genéticas: sólo se han podido establecer para algunos tumores poco frecuentes las neurofibromatosis tipo 1 y 2, asociadas a genes localizados en los cromosomas 17q y 22q¹⁰ respectivamente, pudiendo presentar quienes la padecen diversos tipos de gliomas aunque esta premisa no ha sido del todo esclarecida¹¹.
- Causas inmunitarias: se relacionan fundamentalmente con los linfomas cerebrales, ya que los pacientes inmunodeprimidos tienen más probabilidades de padecerlos.
- Infecciones víricas: no hay mucha evidencia del papel que puedan jugar en el hombre, aunque en modelos animales pueden producir gliomas¹².
- Irradiación: el seguimiento de los supervivientes de las bombas atómicas parece mostrar un aumento de la incidencia de los meningiomas pero no de otros tumores cerebrales.
- Factores ocupacionales: no se ha demostrado la asociación entre neoplasias cerebrales y la exposición a productos químicos en humanos, aunque se ha intentado establecer en relación con industrias petroquímicas o del caucho.

GENÉTICA MOLECULAR

Se conocen algunas alteraciones que aparecen con frecuencia y que podrían tener importancia en el transcurso de la transformación tumoral, aunque no existen mutaciones específicas del GBM. Entre ellas destacan las alteraciones en el gen supresor de la p53 (17p) que aparece también en los AA, sugiriendo un papel

temprano en la génesis astrocítica. Entre los oncogenes, el más frecuente alterado es el del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR)¹³.

1.3. FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de estos pacientes está influenciado por numerosos factores. Dentro de éstos, los generales de buen pronóstico son: la edad; los pacientes menores de 58 años, tienen un mejor pronóstico, con mejores valores de supervivencia y enfermedad libre de progresión¹⁴. El índice Karnofsky (≥ 70 -80%) al diagnóstico¹⁵, la ausencia de anaplasia, la existencia de elementos oligodendrogiales, el tamaño del tumor y la cirugía completa o parcial (vs biopsia) ya que en resecciones completas se han encontrado mejores datos de supervivencia¹⁵. Además el estado cognitivo conservado (*Mini Mental Status (MMS)* > 27)¹⁶. Otros factores menos importantes son la duración de los síntomas previa al diagnóstico, la captación de contraste en anillo (indica necrosis tumoral y, por tanto, peor pronóstico) y el grado de deterioro cognitivo¹⁶.

Siendo los elementos de la histología uno de los principales factores pronósticos, es imprescindible su confirmación, ya que el pronóstico del paciente depende en un alto porcentaje del tipo celular¹⁷. Más del 90% de los GBM son primarios, con una historia clínica menor de un año y generalmente son más frecuentes en el paciente anciano, edad en la que son el tumor cerebral más común; el 10% restante se desarrollan a partir de un AA o de un ABG y son secundarios¹⁸.

En cuanto los factores pronósticos moleculares, son factores de buen pronóstico la metilación del gen promotor de metilguanina-metiltransferasa (MGMT) (factor de respuesta a agentes alquilantes) y las pérdidas alélicas de los cromosomas 1p y 19q (indicadores en oligodendroglioma anaplásico y predictivos de respuesta al tratamiento oncológico)¹⁹.

Los agentes alquilantes como la TMZ actúan alquilando el oxígeno 6 de la Guanina, produciendo O-6-metilguanina. De tal forma que se produce un error en el emparejamiento de las bases durante la replicación, lo que lleva a la muerte celular.

Así la expresión de la O-6-metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT), es crítica en la efectividad de este fármaco, ya que quita ese grupo metilo de la posición O6. La metilación del promotor de MGMT resulta en una silenciación e inhibición en la transcripción de la MGMT^{20, 21}.

1.4. PATOGÉNESIS

En la patogénesis del GBM interviene un proceso de múltiples pasos que incluye numerosas alteraciones genéticas que han sido estudiadas en los últimos 20 años. La progresión a GBM desde un AGB implica, como ya se comentó anteriormente, la aparición de alteraciones genéticas de diferentes genes supresores y oncogenes. Dentro de dichas alteraciones se incluyen: las ya descritas de la vía de señalización y amplificación del EGFR y activación mutacional de los genes que codifican el receptor de tirosin quinasa, p53 y la vía supresora del gen del retinoblastoma. Teniendo en cuenta el p53 y el EGFR, podemos clasificar los GBM en tres grupos:

- Glioblastomas multiformes *de novo*: ampliación del gen EFGR, ausencia de mutaciones p53, más frecuente en mayores de 60 años y comportamiento más agresivo.
- Glioblastomas multiformes secundarios: más frecuentes en jóvenes, ausencia de amplificación del gen EGFR y mutación del p53.
- Glioblastomas multiformes sin mutaciones.

En general, EGFR está sobreexpresado en el 40-60% de los GBM. En un 40-45% de los GBM primarios se objetiva mutación del gen PTEN, siendo más frecuente que en los secundarios. La presencia de alguna alteración del gen que codifica la enzima reparadora O-6-metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT) predice la respuesta a los agentes alquilantes y a tener mejor supervivencia media, según estudios en que se objetivó el beneficio en la supervivencia por TMZ sólo en pacientes con silenciamiento de la MGMT¹⁹, presentando una supervivencia a los dos años de casi el 50%²¹, frente a menos del 10% de los que no presentaban la inactivación epigenética²¹.

A pesar de ellos, actualmente no está recomendado usar la MGMT para la toma de decisiones terapéuticas en la práctica diaria, aunque si puede utilizarse para seleccionar y estratificar a los pacientes dentro de un ensayo clínico.

1.5. BIOLOGÍA MOLECULAR

El GBM citogenéticamente está caracterizado por presentar cariotipos triploides o tetraploides que sugieren una alta inestabilidad cromosómica y defectos en los procesos mitóticos. Presenta un alto porcentaje de alteraciones numéricas en los cromosomas 7, 9, 10, 19 y 22. Estas alteraciones numéricas están asociadas con alteraciones estructurales, incluyendo alteraciones no balanceadas, inserciones, cromosomas dm, cromosomas en anillo y marcadores no identificables. Hasta el momento no han sido identificadas translocaciones recurrentes en este tipo de tumores que puedan considerarse como marcadores citogenéticos.

Como ya hemos citado se pueden dividir clínicamente en dos grupos: GBM1 y GBM2. Éstos se caracterizan por presentar también un perfil molecular o citogenética diferente, lo que indica que ambos subtipos siguen vías oncogénicas distintas.

El GBM1 aparece *de novo*, sin signos de progresión desde formas menos malignas de astrocitoma, El GBM1 está caracterizado por LOH del cromosoma 10, amplificación y sobreexpresión de EGFR, delección de p16 y mutaciones de PTEN²².

Por otro lado, el GBM2 está caracterizado por sobreexpresión de PDGFR y mutaciones de p53/LOH17p²².

Estos tumores tienen la capacidad de infiltrar tejido adyacente, lo que supone la principal causa de malignidad. Esto es debido a la alta incidencia de mutaciones de p53, que permite migrar hacia diferentes microambientes, evitando la apoptosis. Los cambios de metilación pueden ser importantes en las vías de progresión hacia la malignidad. El promotor de MGMT está hipermetilado en el 75% y el 36 % de GBM2 y GBM1, respectivamente. La presencia de metilación en el promotor de MGMT tiene implicaciones clínicas, como ya se comentó anteriormente, ya que los pacientes con

glioblastomas que presentan metilación en MGMT presentan un mayor beneficio en el tratamiento adyuvante con TMZ²³.

Los estudios de *microarray* de expresión entre GBM1 y GBM2 ponen de manifiesto que GBM2 presenta una mayor expresión de genes asociados con el ciclo celular, y sugieren que se produce una pérdida de función de los genes que regulan el ciclo celular. Por el contrario, los GBM1 están caracterizados por la sobreexpresión de genes típicos de una respuesta al estroma, lo que implica o sugiere la importancia de la señalización extracelular.

El perfil genómico detectado mediante *microarray* de HGC pone de manifiesto que las ganancias de los cromosomas 7 y 19 y la pérdida del 10 están asociadas con GBM1, mientras que las ganancias de 8q, 10p y 12p son características de los GBM2. Por otro lado, las pérdidas de 9p y 10q eran comunes de los dos GBM, observándose las clásicas pérdidas a nivel de p16 y PTEN en ambos subgrupos. Sin embargo, pérdidas a nivel de 5q, 11p, 3p, 4q se localizaron con una mayor frecuencia en los casos de GBM2.

Las pruebas de inmunohistoquímica y geles de electroforesis en dos dimensiones evidencian diferentes patrones de expresión de proteínas también.

1.6. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del GBM pueden ser tanto generales como síntomas focales. Dentro de las manifestaciones generales podemos encontrarnos con deterioro cognitivo o clínica de hipertensión craneal (cefalea, vómitos y deterioro cognitivo progresivo). Las manifestaciones focales dependerán de donde se localice la lesión, siendo las más frecuentes la afectación motora o las crisis comiciales.

Los síntomas iniciales más frecuentes son la afectación motora (53%), la afectación del estado mental (43%), cefalea (39%), y afectación de la memoria (38%). Las convulsiones en cualquiera de sus modalidades pueden presentarse a lo largo de la enfermedad en el 70% de los casos, aunque suelen ser más frecuentes en los gliomas de bajo grado.

La clínica puede aparecer de manera progresiva, más frecuente en GBM secundarios o de forma brusca, como en el primario. A lo largo de la evolución de la enfermedad, la sintomatología puede empeorar por un aumento del edema o un sangrado de la lesión o mejorar total o parcialmente con los tratamientos pautados.

Cuando existe una sospecha clínica de tumor cerebral, puede realizarse una tomografía computerizada con contraste. Tiene una sensibilidad del 90%, sin distinguir tumoraciones de menos de 0,5 cm o cercanas al plano óseo o el tronco cerebral. No obstante, es la resonancia magnética con gadolinio la técnica de elección para el diagnóstico y el seguimiento del tumor, ya que es la prueba con mayor sensibilidad y resolución, que proporciona imágenes más detalladas de tumores pequeños, lesiones en la base del cráneo, el tronco del encéfalo y la fosa craneal posterior. Las secuencias de difusión y perfusión aportan más información del diagnóstico y del grado de agresividad. Es aconsejable realizar una imagen por RM posquirúrgica (máximo 72 horas) para evaluar el grado de resección.

Otras técnicas que pueden complementar el IRM cerebral son la tomografía de emisión de fotón simple (SPECT) y la tomografía por emisión de protones (PET) con glucosa o metionina, valorando los focos de alto grado y diferenciando la radionecrosis de la progresión tumoral. Todas estas técnicas se explican con más detalle en el siguiente apartado de diagnóstico, no obstante, como hemos comentado, debe realizarse confirmación histológica mediante biopsia o cirugía con intención radical siempre que sea posible, para obtener el diagnóstico definitivo.

1.7. DIAGNÓSTICO

Cuando tenemos una sospecha clínica de tumor cerebral las pruebas de imagen como la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM), juegan un papel fundamental en el diagnóstico. El objetivo final es determinar la localización, la extensión y la relación con las estructuras adyacentes de la lesión.

Hemos de entenderl RM y el TC como pruebas complementarias. Aunque la RM es de elección se complementa con TC en ocasiones.

1.7.1. Anamnesis y exploración física:

Una anamnesis detallada y una exploracion exhaustiva son fundamentales para el diagnóstico de sospecha de un tumor cerebral, además la existencia de síndromes focales nos puede indicar la localización. Si nos encontramos ante una rápida instauración de los síntomas y signos puede indicarnos un alto grado de agresividad del tumor.

1.7.2. Tomografía computerizada (TC):

La TC es una prueba rápida y de fácil acceso. Es superior a otras pruebas de imagen en la detección de calcificaciones, hemorragias agudas y cambios óseos relacionados con el tumor. También es la prueba de elección en pacientes agudos debido a su rapidez.

1.7.3. Resonancia magnética (RM):

Lo principal y bien conocido acerca de la RM es su ventaja frente a los rayos X de no utilizar radiación ionizante, además nos da la posibilidad de una reconstrucción multiplanar, una gran resolución de contraste, y la ausencia de artificios de estructuras óseas de la base de cráneo. Se considera actualmente la técnica de elección.

Específicamente el GBM muestra bajo el prisma de una RM la marcada heterogeneidad tumoral ya comentada, así como las áreas de necrosis y hemorragias. Se observa además una gran angiogénesis, el edema perilesional y el efecto masa llamativo. El patrón de captación de contraste suele ser con realce en anillo, todas estas características se observan en la Figura 2.

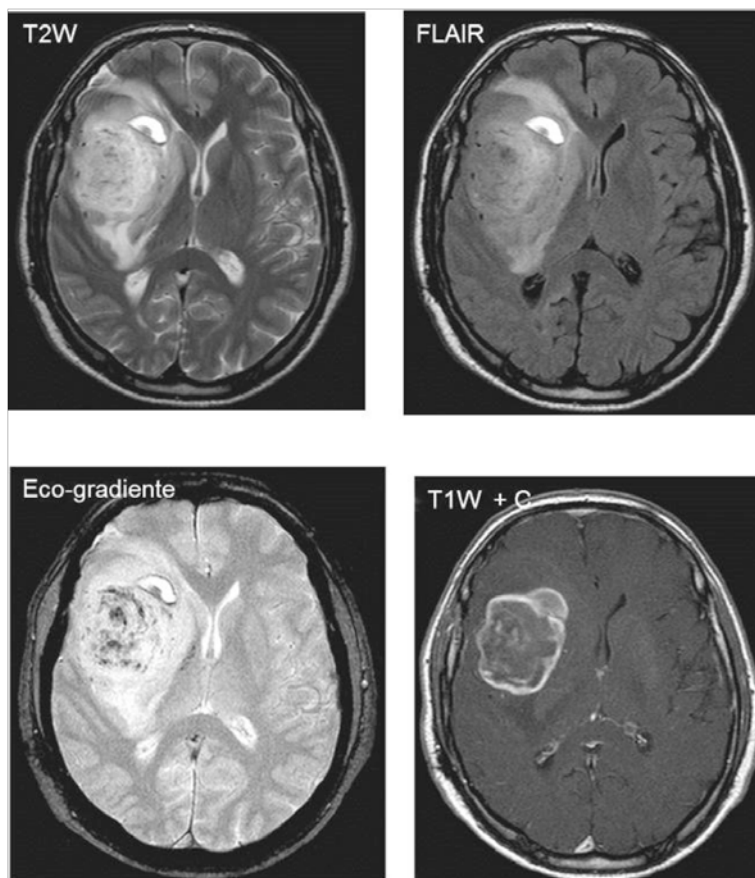


Figura 2. Glioblastoma multiforme. RM con gran masa intraxial, que compromete sustancia blanca y corteza del lóbulo frontotemporal derecho, que colapsa casi por completo el ventrículo ipsilateral, con hiperintensidad heterogénea en T2W y FLAIR, debido a la presencia de hemorragia (áreas hipointensas en ecogradiante) y necrosis, hipointensa en T1W+C, con realce en anillo.

1.7.4. Resonancia con espectroscopia:

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) permite el estudio del metabolismo cerebral in vivo, registrando las señales de los metabolitos presentes en el tejido cerebral. La ^1H -ERM (protón de hidrógeno) tiene muy buena sensibilidad para

diferenciar el parénquima encefálico normal de las lesiones neoplásicas²⁴ sin embargo, su especificidad para distinguir el grado de malignidad histológica es menor.

1.7.5. RM perfusión:

La perfusión es una técnica ya no morfológica sino funcional, con un gran impacto en el estudio de los gliomas. Permite obtener mapas del volumen sanguíneo regional (VSR) del cerebro, con una resolución espacial y temporal muy superior al SPECT y también a la PET. Un VSR similar al que obtendríamos en un córtex normal (aproximadamente el doble de la sustancia blanca) correspondería a un glioma de alto grado y un VSR similar a la sustancia blanca normal correspondería a un glioma de bajo grado.

1.7.6. RM difusión:

La difusión se basa en obtener contraste teniendo en cuenta la diferente movilidad de las moléculas. Con ésta técnica hallamos un valor: el coeficiente de difusión aparente (ADC) que se modifica en función del edema, de la necrosis o de diversas colecciones intra-lesionales (sangre, líquido o pus). En los gliomas esto es de suma importancia ya que hemos de realizar un diagnóstico diferencial del tumor necrótico con un absceso. El ADC está relacionado con la celularidad, la reducción de ADC en los tumores indica agresividad.

1.7.7. SPECT cerebral:

La SPECT permite también la obtención de imágenes funcionales cerebrales. La mayoría de los tumores se presentan como áreas hipoperfundidas respecto al cerebro normal, más intensas cuando existe necrosis intratumoral. Utilizando trazadores marcadores de viabilidad tumoral, se ha descrito la posibilidad de diferenciar el grado de malignidad de un tumor y de diferenciar entre radionecrosis y recidiva tumoral, situaciones de importante implicación en el manejo clínico y terapéutico de estos pacientes en los que la TC y/o RM no son definitivas.

En estos casos se realiza la SPECT cerebral con trazadores oncotropos, que no atraviesan la BHE y por tanto no se fijan en el tejido cerebral normal. En el caso de los gliomas se ha demostrado una correlación entre el grado histológico de malignidad y los parámetros de captación y retención del Talio- 201y del 99mTc-MIBI²⁵.

1.7.8. Tomografía por Emisión de Positrones (PET):

Nos ofrece información relacionada con el metabolismo tumoral. Puede contribuir a diferenciar entre enfermedades inespecíficas y entre los grados tumorales. Puede delimitar los volúmenes tumorales y es útil en la diferenciación entre los cambios inducidos por el tratamiento y la recidiva.

PET-FDG: A pesar de la amplia utilización clínica de la 18F-2-fluoro-2-deoxi- D-glucosa (FDG) en oncología, este radio-fármaco dista mucho de ser la modalidad de imagen ideal en tumores cerebrales, debido a la elevada actividad de la corteza cerebral sana que capta glucosa, lo que dificulta la delimitación tumoral y la valoración de la infiltración del tejido cerebral normal. Los gliomas de alto grado captan glucosa

en grado similar o superior a la corteza cerebral normal. Los de bajo grado presentan una captación semejante a la de la sustancia blanca normal.

Existen datos preliminares sobre su utilidad para el seguimiento del tumor, evaluación de respuesta al tratamiento y evaluación de enfermedad viable. Pero el acceso a dichas exploraciones es aún difícil en la mayoría de centros y no se están utilizando con dicha finalidad, sino en general para descartar recidivas.

1.8. TRATAMIENTO

El tratamiento de estos pacientes ha evolucionado a lo largo de los años, y la forma de tratar difiere entre un centro y otro, aunque parece evidente que el objetivo que se persigue sea cuál sea el tratamiento es el mismo: prolongar la supervivencia sin descuidar el mantenimiento o la mejora de la calidad de vida. Tras la publicación del ensayo clínico de Stupp y col.², se ha asumido un protocolo de tratamiento similar en muchos centros.

Este protocolo incluye la extirpación quirúrgica más extensa que sea posible sin ocasionar déficits neurológicos o biopsia estereotáctica, seguida de radioterapia limitada al área del tumor con 2-3 cm de margen en dosis de 60Gy fraccionada en cinco sesiones semanales de 2Gy y quimioterapia con TMZ concomitante y adyuvante, la concomitancia en dosis diarias de 75 mg/m² de superficie corporal y la adyuvancia durante 6 ciclos de 28 días con días 1-5 de tratamiento a 150 mg/m².

1.8.1. Cirugía

Desde hace más de 20 años ha quedado establecida la importancia de la cirugía en el tratamiento de los GBM. Los motivos por los que la cirugía constituye el tratamiento inicial son varios. En primer lugar, la resección permite un diagnóstico histológico preciso. En segundo lugar, porque es el método más rápido y efectivo para mejorar la sintomatología que el efecto masa provoca (edema, hidrocefalia, etc.). En tercer lugar, porque la disminución del tamaño tumoral puede facilitar la acción de los tratamientos adyuvantes. Y en cuarto y último lugar, porque en algunas series la resección tiene un modesto pero significativo impacto en la supervivencia, cuando la resección es total se pueden llegar a incrementos del 50 % en la supervivencia respecto a la toma únicamente de biopsia²⁶. Por tanto el objetivo es una exéresis tumoral máxima con una morbilidad quirúrgica mínima, por lo que es importante el uso de técnicas como la neuronavegación, que demostró una mayor supervivencia que los operados sin esta técnica²⁷ la RM funcional, la RM intraoperatoria, con la que se obtienen mayores tasas de resecciones totales que sin ella^{28, 29}, la cirugía con el paciente despierto o el mapeo cortical. Así al final en la cirugía se buscará obtener una resección tumoral máxima, con comorbilidad quirúrgica mínima y obtención de diagnóstico histológico.

BIOPSIA ESTEREOTÁCTICA

Existen distintos factores para reconsiderar la indicación de la cirugía, entre ellos los más importantes, son: la edad, el estado general del paciente, las comorbilidades, la resecabilidad (número de lesiones, localización del tumor e intervalo desde la última cirugía en recurrencia) y la mejoría tras el tratamiento con dexametasona. Para estos casos se indica la biopsia estereotáctica o la abstención terapéutica³⁰.

Esta técnica presenta, ciertas desventajas frente a la resección, y es que la muestra obtenida para el estudio histopatológico puede no ser representativa además no se

consigue alivio sintomático ni se reduce significativamente el volumen tumoral. Las ventajas se asocian al hecho de que es una técnica menos invasiva y que no requiere anestesia general. Desde el punto de vista técnico, se puede utilizar un marco estereotáctico convencional o un sistema de navegación sin marco.

La biopsia estereotáctica conlleva una mortalidad del 1,3-1,7% y una morbilidad de 6-6,9%^{31, 32}. Diversos autores han postulado que el riesgo de sufrir una complicación, tras una biopsia estereotáctica, es mayor en los pacientes con GBM que en otro tipo de lesiones cerebrales³³. Se estima que el riesgo de no obtener material apropiado para el diagnóstico es del 8%³⁰. De tal manera que no es inusual un diagnóstico incorrecto, frecuentemente como tumor de menor grado³⁰. Habitualmente, la biopsia no se acompaña de una mejoría sintomática. Sin embargo, los resultados de la biopsia y de la extirpación quirúrgica no son comparables porque se suelen indicar en grupos de pacientes con características diferentes.

RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Los objetivos que persigue la cirugía en los pacientes con GBM son: aliviar el efecto de masa y los síntomas, obtener material para el diagnóstico, disminuir la necesidad de corticoides, disminuir el número de células tumorales, reducir el campo en el cual se aplica la radioterapia (y por lo tanto sus efectos adversos), obtener tejido para el análisis genético, administrar tratamientos locales y aumentar la supervivencia manteniendo la calidad de vida^{33, 34}.

Se ha sugerido, sin embargo, que la extirpación parcial del GBM se asocia con un aumento del edema postoperatorio y de la morbilidad^{30, 35}.

La cirugía se asocia con una mortalidad del 1,5-1,7%, mejora los síntomas hasta en un 53% de los pacientes, mientras que un 8-9% empeoran^{36, 37}.

Con frecuencia, el GBM es difícilmente distinguible del tejido cerebral adyacente. La cirugía asistida por la administración de colorantes es un método diseñado para demarcar los límites del tumor aumentando la extensión de la resección y la seguridad de la cirugía. El método más utilizado es la administración preoperatoria de ácido 5 aminolevulínico (5-ALA) que es captado de forma selectiva por las células tumorales. Dentro de las células, el 5-ALA se transforma en *fosforinas*, sustancias que emiten fluorescencia cuando son estimuladas por una luz con una longitud de onda de alrededor de 405 nm³⁸. La utilización de 5-ALA aumenta la probabilidad de una resección completa y la supervivencia libre de enfermedad a los seis meses sin incrementar la morbilidad³⁹.

La neuronavegación, basada en principios estereotácticos, ha sido utilizada en la cirugía del GBM para facilitar la planificación, aumentar la precisión quirúrgica, incrementar la extensión de la extirpación y mejorar el pronóstico³⁰. Este sistema presenta ligeros inconvenientes derivados de que la información anatómica que utiliza corresponde al momento en el que se obtuvieron las imágenes. Durante la cirugía del GBM, y de otros tumores intracerebrales, el cerebro se moviliza debido a la pérdida de LCR, a la retracción cerebral y a la extirpación tumoral propiamente dicha, perdiendo la precisión del sistema³⁰. Este fenómeno de desplazamiento cerebral se ha intentado compensar con la introducción de métodos de obtención de imágenes intraoperatorias como la ecografía, la TAC y la RM^{40, 41}. Esta técnica aumenta la posibilidad de una extirpación completa y disminuye el riesgo de complicaciones⁴². Sin embargo, estudios retrospectivos posteriores no han podido demostrar un beneficio en cuanto a incrementar la extensión de la extirpación y la supervivencia⁴¹.

Con el objeto de aumentar la precisión en cuanto a la localización y grado de resección de los tumores intracerebrales, y actualizar la información en los sistemas

de navegación, se han desarrollados métodos complementarios de imágenes intraoperatorias, como la ecografía, la TAC y la RM³⁰. De estos tres métodos, la RM es a la vez, el método de elección para el estudio preoperatorio y postoperatorio, y proporciona las imágenes intraoperatorias más precisas⁴³. Sin embargo, la incorporación de esta modalidad de imagen implica un cambio radical en la organización y funcionamiento del quirófano, se asocian a un aumento del tiempo operatorio, y se debe contrastar su eficacia y su coste-efectividad.

La ecografía, por el contrario, es un método menos preciso, de difícil interpretación aunque más accesible.

1.8.2. Radioterapia

Otro de los pilares fundamentales del tratamiento es la RT. Desde los años 1970 se conoce la necesidad de utilizar la RT, ya por entonces el uso de RT aumentaba la probabilidad de supervivencia a los 6 meses de un 28% sin RT a un 64% con ella, incluso alcanzándose datos del 19% al año frente aun 0% sin RT tras la operación⁴⁴. Estos datos se confirman en otros estudios en la misma década^{45, 46}. En un ensayo representante del Grupo Brain Tumor Study (BTSG), la adición de radioterapia total de cerebro adyuvante a la resección quirúrgica aumentó la mediana de supervivencia de 14 a 36 semanas⁴⁷. Otros datos del BTSG demostraron la superioridad de RT adyuvante en comparación con la quimioterapia adyuvante sola como terapia postoperatoria⁴⁶. Los avances posteriores tanto en las imágenes como en la técnica de RT maximizaron el tratamiento para el tumor, minimizando la radiación al tejido normal del cerebro.

Dosis adecuadas de RT consiguen maximizar el beneficio en la supervivencia⁴⁷⁻⁵⁰. Esto fue ilustrado por un estudio retrospectivo en 91 pacientes con glioma maligno que fueron sometidos a una biopsia estereotáctica seguida de tratamiento con RT⁴⁷. Independientemente de la extensión de la resección, los pacientes que tenían RT a dosis de 50 a 60 Gy tuvieron una mayor supervivencia media que los que recibieron menor dosis postoperatorias RT (19 frente a 11 semanas para los pacientes con GBM).

Se han estudiado diferentes dosis y esquemas de administración, concluyéndose que dosis por encima de 60 Gy no aportan aumento de la supervivencia y sí un aumento de la toxicidad⁵¹. Por el contrario, no se han visto diferencias de supervivencia en administrar RT craneal o limitada al volumen tumoral más un margen de 2 cm. Este margen de 2 cm es importante porque se ha visto que del 80 al 90 % de las recaídas se producen a menos de 2 cm de la lesión inicial, además el estado general de los

pacientes mejora con la RT limitada⁵², aunque ahora algunos estudios hablan de que con un margen de 1 cm es suficiente⁵³.

Las complicaciones más importantes después de la RT total fueron: necrosis de radiación progresiva e irreversible, consistente en la lesión de pequeños vasos sanguíneos, la oclusión vascular, y la desmielinización⁵⁴. Otras secuelas tardías incluyen el estrechamiento asintomático de los grandes vasos y la neoplasia secundaria^{54, 55}. Estas complicaciones graves condujeron a la adopción de RT limitada al tumor con un margen de seguridad como una forma de minimizar la toxicidad.

Dentro de los efectos secundarios de la RT también cabe destacar la astenia, la alopecia y el eritema en la zona de irradiación, siendo el más importante el edema cerebral, sobre todo al inicio del tratamiento, empeorando la clínica neurológica que presenta el paciente pero controlándose con corticoesteroides. Todos estos efectos se producen a corto plazo y mientras se está pautando el tratamiento. A largo plazo el efecto secundario más importante es la afectación de las funciones superiores, que provoca un deterioro cognitivo irreversible. También puede provocar radionecrosis, que es indistinguible de una recidiva convencional. Con la limitación de los campos de irradiación se ha conseguido disminuir la toxicidad de la RT.

Cuando la intención es radical o incluso postoperatoria la pauta a administrar es de 54-60 Gy al *planned target volume* (PTV). El fraccionamiento oscilará entre 1,8 y 2 Gy, cinco días a la semana. Si la intención es paliativa, la dosis oscilará entre 20 y 30 Gy, de manera hipofraccionada (4 sesiones de 5 Gy, 5 sesiones de 4 Gy, 10 sesiones de 3 Gy y 14 sesiones de 2,5 Gy). También se han encontrado diferencias en cuanto a la respuesta a la RT en función de la edad del paciente, siendo más frecuentes las buenas respuestas a la RT en los pacientes de menor edad, mayor Karnofsky y mayores índices de resección⁵⁶.

El uso de tres dimensiones en la planificación del tratamiento (3D) ha reducido la cantidad de cerebro normal irradiado^{57, 58}. Actualmente la RT 3D conformada utiliza el TC como base en la planificación del tratamiento sumado con el software de dosimetría para crear planes de tratamiento de compuestos. La fusión de la planificación de la TC con la RM es muy útil para ayudar con la definición de objetivos⁵⁷⁻⁵⁹. La incorporación de la PET o la espectroscopia por RM están todavía en investigación y son más comúnmente usados para definir los volúmenes de impulso en lugar de volúmenes objetivo principales⁶⁰⁻⁶².

Los oncólogos radiólogos trabajan con físicos médicos y dosimetristas para diseñar planes óptimos de tratamiento. Las consideraciones en la planificación del tratamiento incluyen la energía del haz, el tamaño del campo y la forma, los modificadores de haz, la densidad del tejido irradiado y la heterogeneidad, y la tolerancia a la radiación de los tejidos circundantes normales. Aunque no existe un beneficio en la supervivencia libre de progresión, estas técnicas ayudan a evitar el exceso de RT en el cerebro normal^{60,61}.

La exposición previa a la radiación de cualquier dosis es un factor de riesgo conocido para el posterior desarrollo de los tumores cerebrales, tanto benignos como malignos, incluidos los gliomas. El tratamiento de los gliomas en pacientes con antecedentes de irradiación craneal anterior es motivo de especial preocupación, debido al riesgo de aumento de los efectos secundarios finales relacionados con la radiación, incluidos los déficits neurocognitivos y necrosis de la radiación.

El beneficio en la supervivencia y la seguridad de la re-irradiación como un componente de la terapia en pacientes con glioma con irradiación craneal anterior fue apoyado por una revisión de la literatura que identificó un total de 92 casos de glioma inducido por radiación, de los cuales 35 fueron sometidos a re-irradiación con una dosis mediana de 50 Gy⁵⁶. A uno y dos años las tasas de supervivencia se

incrementaron en comparación con los 57 pacientes que no estaban re-irradiados (59 frente a 15 y 21 frente al 3 por ciento, respectivamente).

En general, la re-irradiación parcial del cerebro a dosis terapéuticas para los gliomas se considera aceptable con al menos un intervalo de cinco años entre exposiciones. La mediana de tiempo entre la RT inicial y la aparición de un segundo tumor en este estudio fue de nueve años para todos los pacientes⁶³. El intervalo de tiempo para el subgrupo de pacientes que se sometieron a re-irradiación no se ha especificado, pero se presume de más de cinco años.

Otro gran número de técnicas con RT se han evaluado en pacientes con gliomas pero no tienen un papel claramente establecido. Algunas de estas son: la radiocirugía estereotáctica, los resultados de los estudios de observación han sido mezclados y son difíciles de interpretar debido al sesgo de selección de los pacientes^{64,65} y el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) no pudo demostrar su beneficio en un ensayo de fase III. Otra técnica utilizada fue la braquiterapia intersticial, ésta, utiliza la colocación intraoperatoria de semillas de radioisótopos (el más común yodo-125) en el tumor o la cavidad de resección. Estas semillas liberan dosis de baja tasa de radiación durante la duración de la vida del radioisótopo^{66,67}. Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado un beneficio marginal o insignificante del uso de la braquiterapia en el tratamiento de los gliomas malignos⁶⁷⁻⁷⁰. Se han usado también partículas pesadas de radioterapia como He ó Ne pero no hay ensayos aleatorios que hayan comparado el tratamiento con estos frente a la irradiación de fotones.

1.8.3. Quimioterapia

En los últimos 10 años se han realizado numerosos estudios que comparan cirugía y RT frente al mismo tratamiento con QT, generalmente basada en nitrosoureas, como la carmustina (BCNU) o la lomustina (CCNU). Aunque ninguno de estos estudios demostraba un claro aumento de la supervivencia al añadir QT⁷¹⁻⁷³, si se observaba un aumento de la supervivencia con BCNU⁷⁴.

En el año 2005 se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado que demostraba un aumento significativo de la supervivencia al añadir QT sistémica a la cirugía y la RT, fue el estudio de Stupp y col.² en el que se incluía pacientes con GBM y comparaba la cirugía y RT frente al mismo esquema combinado con TMZ diaria concomitante con la RT, seguida de 6 ciclos de TMZ administrada durante 5 días al mes. La mediana de supervivencia fue mayor para la rama que incluía TMZ (14,6 meses vs 12,1 meses; $p < 0,001$). En el grupo de pacientes con MGMT metilado (45% del 36% de pacientes en los que se determinó el MGMT), la supervivencia para las ramas de RT + TMZ y RT fue de 21,7 y 15,3 meses, respectivamente ($p = 0,007$). En el grupo de MGMT no metilado no hubo diferencias estadísticamente significativas. Posteriormente se analizaron los resultados del estudio por clases de pacientes atendiendo a la clasificación pronóstica del RTOG, adaptada, confirmándose el aumento de la supervivencia para la rama de QT/RT + TMZ, de manera significativa. A raíz de la publicación de estos resultados la UE autorizó en marzo de 2005 el uso de TMZ en el tratamiento inicial de los gliomas malignos, administrados con RT concomitante y posteriormente como tratamiento de mantenimiento. Desde entonces este esquema es considerado por todas las guías de tratamiento como el estándar para la primera línea de tratamiento.

Otro tratamiento que ha demostrado el aumento de la supervivencia en los gliomas de alto grado, es el uso de Gliadel®, polímeros biodegradables cargados con BCNU,

implantados en el lecho quirúrgico. La administración de agentes quimioterápicos directamente dentro del lecho tumoral tiene la ventaja de producir elevadas concentraciones locales de fármaco sin aumentar las concentraciones sistémicas y evita la barrera hematoencefálica y hematotumoral. El implante de BCNU se mostró eficaz en un estudio publicado en 2003⁷⁵ y se confirmó en una actualización en 2006⁷⁶. Además es compatible tanto con la RT como con la QT adyuvante. En el año 2007 se publicó la revisión sistemática en pacientes con GBM resecable de nuevo diagnóstico y en pacientes con recurrencia. No se comparó la QT sistémica frente a BCNU local. Los autores concluían que el Gliadel® era un fármaco seguro y que era una opción terapéutica razonable, para pacientes en los que el beneficio es mayor⁷⁷. En cuanto al GBM recurrente, si bien no se demostró un beneficio significativo con su uso, el hecho de que este beneficio se observase tras el ajuste por subgrupos pronósticos, hacía intuir que podría existir un subgrupo de pacientes que se beneficiarían de esta estrategia terapéutica, siendo necesarios más estudios⁷⁷.

Las indicaciones aprobadas para este fármaco por la FDA y por el MSCPS son en pacientes con cirugía inicial del GBM, así como adyuvante tras la cirugía de la recidiva de gliomas malignos, con lo que actualmente se recomienda su utilización en pacientes con glioma maligno de alto grado de nuevo diagnóstico como terapia adyuvante a la cirugía y RT. Para pacientes con GBM recurrente, se indicará Gliadel® si está indicada la resección quirúrgica. El *National Institute for Health Clinical Excellence* de Inglaterra recomienda el empleo de Gliadel® en los pacientes en los que la exéresis sea $\geq 90\%$ ⁷⁸.

Teóricamente los pacientes pueden ser tratados con QT sistémica dos veces por semana después de la operación. Se ha establecido su compatibilidad con TMZ y con CPT11, aunque no hay ningún estudio que haya demostrado mayor eficacia con la asociación de los implantes y QT sistémica frente a ambos tratamientos individuales.

No hay que olvidar la aparición de nuevos fármacos con actividad frente a los gliomas, como son los dirigidos a diferentes dianas terapéuticas como inhibidores EGFR (erlotinib, gefitinib,...) inhibidores de la mTOR como everolimus y antiangiogénicos como el vatalanib, todos ellos se encuentran en fases de estudio actualmente.

En estos momentos se están empezando a ensayar vacunas que estimulan la inmunidad frente al tumor, uno de estos estudios en Japón, ha abierto el camino a futuras investigaciones⁷⁹

Dada la agresividad de este tipo de tumores, la mayoría presentan una progresión o una recaída tumoral. Dentro de la recurrencia, se pueden identificar tres grupos de pacientes respecto al tiempo hasta progresión: los que progresan y fallecen antes de los seis meses del diagnóstico independientemente del tipo de tratamiento; los que sobreviven 12-18 meses y los que viven más de 18 meses. Estos últimos suelen presentar la mutación MGMT.

El tratamiento en las situaciones de recurrencia no está definido, no existiendo a día de hoy en Europa ningún fármaco con la indicación aprobada en segunda línea de tratamiento.

Un primer aspecto importante que contemplar es la ya definida como pseudoprogresión, que se produce al término de la RT, momento en el que se hace especialmente difícil distinguir los cambios inducidos por el tratamiento y las imágenes de progresión de la enfermedad^{80,81}.

La frecuencia de pseudoprogresión después de RT más TMZ fue evaluada en una serie de pacientes de una sola institución con gliomas malignos tratados con RT más TMZ durante un período de seis años⁸¹. La Pseudoprogresión fue un diagnóstico retrospectivo basado en los hallazgos de imagen en consonancia con la progresión de cuatro semanas después de la finalización de la RT combinada con una falta de progresión por lo menos durante seis meses mientras se continuó el tratamiento con la

quimioterapia inicial (temozolomida). En general, 36 de 85 pacientes (42 %) tenían evidencia de progresión en la primera resonancia magnética a la conclusión de la RT. De éstos, 33 continuaron con temozolomida, mientras que el tratamiento se interrumpió en tres debido al deterioro clínico.

Con base en la revisión de los estudios de imagen y el curso clínico posterior, 18 pacientes (50 por ciento de aquellos con una evolución temprana de criterios de imagen y 21 por ciento de toda la cohorte) fueron clasificados como pseudoprogression. Dentro de este grupo, en última instancia, tres pacientes tuvieron respuestas completas. Estudios especializados de imagen no fueron capaces de distinguir de forma fiable entre los pacientes con pseudoprogression y aquellos con progresión de la enfermedad verdadera⁸¹.

La reintervención o la reirradiación son opciones válidas que considerar una vez se ha definido claramente la progresión de la enfermedad.

Las indicaciones para una nueva operación reductora en un paciente con enfermedad recurrente no están firmemente establecidas. La mediana de supervivencia para los pacientes sometidos a cirugía para GBM recurrente se extiende de 14 a 36 semanas⁸²⁻⁸⁷.

La re-irradiación convencional de campo no suele ser factible en los pacientes con recaída de la enfermedad. La administración de una dosis tumorocida está limitada por la potencialmente letal toxicidad, relacionada con el tratamiento, ya que la mayoría de los pacientes han sido sometidos a RT adyuvante con dosis máximas toleradas en el momento de la terapia primaria. Sin embargo, Reirradiación focal puede ser posible en pacientes seleccionados⁸⁸.

Si la recurrencia o la recidiva es localizada y el intervalo desde la primera cirugía es largo, se debe valorar una reintervención más TMZ si no fue administrada inicialmente o si el intervalo entre la progresión y el fin de TMZ previo es superior a 3-6 meses. Si

el tumor es resistente a TMZ, Para los pacientes con un estado funcional adecuado, la participación en un estudio de investigación clínica es el método preferido siempre que sea posible.

Para los pacientes que han sido tratados con TMZ y no son candidatos para un estudio clínico, el bevacizumab, ya sea solo o en combinación con un agente de quimioterapia citotóxica, parece ser un agente activo. Las Nitrosoureas son una opción si bevacizumab está contraindicado, y pueden emplear otras QT sistémicas (BVZ más CPT11, nitrosoureas, o procarbazona), volver a emplear TMZ en esquemas con mayor densidad de dosis o valorar técnicas de RT altamente conformadas para reirradiar⁸⁹.

En cuanto al uso de TMZ, son esquemas que administran 75 mg/m²/d durante 21 días, cada 28 días o 150 mg/m² durante 7 días cada 14 días⁹⁰.

Recientemente se han publicado estudios en fase II que han examinado la administración de BVZ y CPT11 en la recurrencia basados en la alta vascularización y la angiogénesis de estos tumores.

1.9. ANGIOGÉNESIS Y BEVACIZUMAB

La angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos que se ramifican de los ya preexistentes, usualmente de una vénula. Aunque éste es un proceso fisiológico normal, también puede ser el evento primario en la mayoría de las condiciones patológicas como en la vascularización de tumores donde es imprescindible para que los tumores crezcan más de $0,125 \text{ mm}^3$ ⁹¹, por los límites de la difusión tanto del O_2 como de los nutrientes.

Los tumores del SNC se distinguen por la alta heterogeneidad de la población glial que lo constituye, con predominio de la glía anaplásica que se reproduce rápidamente, y son características unas imágenes de mitosis muy abundantes y una rica neovascularización con hiperplasia del endotelio, frecuentemente tan intensa que causa obstrucción vascular dando lugar a abundantes zonas de necrosis tisular, que actúan además como estímulo hipóxico inductor de angiogénesis

Por lo tanto la utilización de la agentes antiangiogénicos en tumores del SNC (astrocitoma y glioblastoma) se basa en la alta vascularización de los mismos y en datos preclínicos que demuestran la dependencia del crecimiento del glioma con la generación de vasos sanguíneos asociados al tumor^{91, 92}. De hecho, ya en los años 70, Judah Folkman⁹³, lanzó la hipótesis de utilizar la angiogénesis como diana terapéutica anticancerosa. Además se observa claramente como ya hemos comentado que en alrededor del 40 % de los pacientes con diagnóstico de GBM, el factor de crecimiento del endotelio vascular se encuentra sobreexpresado, junto con otros factores de crecimiento como el EGFR y el PDGF. Se empezó utilizando otros agentes anti-VEGF como la talidomida y análogos pero no demostraron beneficio respecto al estándar de tratamiento⁹⁴ así que, se pasó a investigar con agentes más potentes como BVZ.

El BVZ es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular. Se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF, bloqueando la unión de estas a sus receptores biológicos (VEGFR), presentes en las superficies de las células endoteliales vasculares. La activación de los VEGFR es un elemento clave en los procesos de vascularización y neovascularización. De tal forma que el bloqueo del VEGF se asocia con una inhibición de la neovascularización tumoral y como consecuencia del crecimiento del tumor.

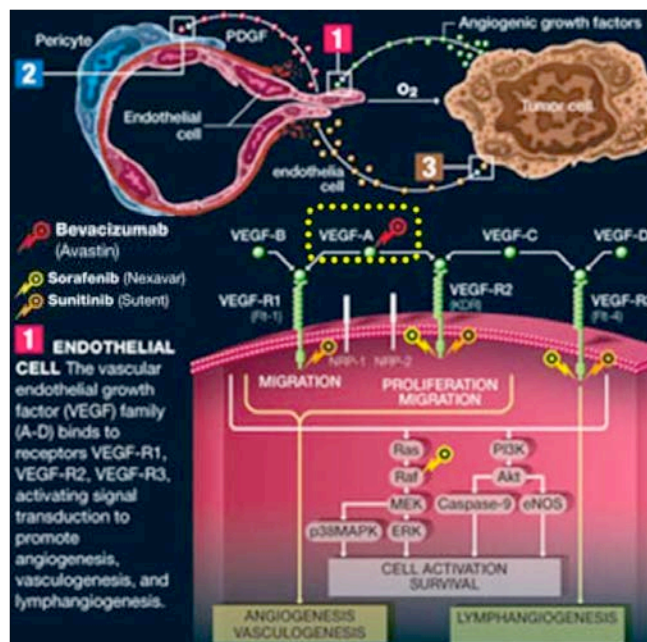


Figura 3. Vías de transducción de señales que promueven la angiogénesis y lugar de acción de BVZ y otros fármacos angiogénicos

Bevacizumab está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer colorectal, de pulmón no microcítico, de mama metastásico y de riñón de células avanzadas.

Su uso en GBM es aún muy escaso y todos los estudios que encontramos son fase II, donde ha demostrado ser activo en esta enfermedad además de bien tolerado^{95,96}.

Bevacizumab ha demostrado tener actividad biológica antiglioma⁹⁷, mostrando resultados superiores a los obtenidos en los registros históricos^{98, 99}.

En mayo de 2009 la FDA aprobó el uso de BVZ en monoterapia para pacientes con GBM con progresión de la enfermedad y ya tratados anteriormente con la primera línea de tratamiento estándar¹⁰⁰. Por el contrario, en Europa no ha sido autorizada la indicación en GBM en ninguna línea de tratamiento, a la espera de que estudios en fase III confirmen la eficacia de este fármaco. Aunque se está utilizando en nuestros hospitales como terapia de segunda línea (o posteriores) del GBM, por la vía del ya extinto “uso compasivo” y desde Julio del 2009 (RD 1015/2009 de 19 de Junio) como “medicamento/s utilizado/s en condiciones diferentes a las autorizadas (uso fuera de ficha técnica)”, representando un elevado coste económico para los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Normalmente se utiliza asociado a un agente citotóxico, el más usado es un inhibidor de la topoisomerasa-1 como es el irinotecan. Éste atraviesa la barrera hematoencefálica, y es un agente de rescate en el GBM, con unas tasas de respuestas radiológicas del 5-15% y una mediana de supervivencia libre de progresión de 12 semanas^{101,102}.

Bevacizumab parece estar asociado con el retraso en la cicatrización o dehiscencia de la herida en pacientes que requieren una craneotomía adicional^{103,104}. En una serie de 209 pacientes sometidos a reintervención para el glioblastoma, 8 de los 23 pacientes (35 por ciento) que habían recibido bevacizumab preoperatorios desarrollaron complicaciones en la cicatrización de la herida¹⁰⁴. Esto era más frecuente que en aquellos que no recibieron bevacizumab o en los que sólo recibieron bevacizumab después de la operación (10 de 168 (10%) y 1 de 18 (6%), respectivamente).

El bevacizumab se ha asociado con casos aislados de hemorragia intracraneal^{104,105}. Esta es una preocupación particular, dado que los pacientes con

tumores cerebrales tienen un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y pueden requerir de anticoagulación. Una revisión retrospectiva de 282 pacientes tratados con bevacizumab, identificó 64 pacientes que recibían anticoagulación concomitante¹⁰⁵. El riesgo de hemorragia intracerebral parece ser mayor en los pacientes anticoagulados, ya que aunque el tratamiento fue generalmente bien tolerado, apareció un caso de hemorragia intracerebral que fue mortal.

La hipertensión es un efecto secundario frecuente de bevacizumab. Existen directrices para la evaluación pre-tratamiento, el monitoreo y el manejo de la presión arterial elevada en los pacientes que recibieron bevacizumab¹⁰⁶.

Actualmente se está estudiando también el uso de BVZ asociado a TMZ y administrados ambos concomitantemente con la RT, los ensayos publicados son en fase II donde ha mostrado resultados de supervivencia por encima de los conseguidos únicamente con la TMZ + la RT, llegando a alcanzar los 20 meses de supervivencia total¹⁰⁷.

Para los pacientes que inicialmente fueron tratados con TMZ y no son candidatos para un estudio clínico o BVZ, la quimioterapia basada en nitrosoureas es una alternativa razonable, con por ejemplo, carmustina o fotemustina, ya sea como agentes únicos o en regímenes de combinación. Procarbazina, vincristina y lomustina (PVC) han mostrado evidencia de actividad en estudios de fase II en pacientes tratados previamente y sin opciones razonables¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

En estos momentos se están realizando estudios para determinar si BVZ en primera línea mejora la supervivencia respecto a los tratados en las recurrencia.

Tabla 4. Recomendaciones para el manejo de la hipertensión en pacientes tratados con agentes frente a VEGF ¹⁰⁶ .
Revisión y valoración pre-tratamiento
Estandarizar las medidas de presión sanguínea, preferiblemente en dos ocasiones diferentes.
Examen físico y anamnesis para valorar específicamente los factores de riesgo cardiovascular, se necesitarán pruebas más detalladas de laboratorio y test de diagnóstico para revisar el riesgo (eg. panel lipídico, electrocardiograma,...)
Con esta información se determina apropiadamente la intensidad de las monitorizaciones y los objetivos durante el tratamiento.
Se tratará la hipertensión preexistente y otras comorbilidades que puedan prolongar la vida del paciente y favorecer las terapias antineoplásicas más agresivas.
Monitorización durante el tratamiento
Monitorización activa de la presión sanguínea durante todo el tratamiento, con especial atención al primer ciclo, donde se espera la mayor elevación).
Monitorización cada dos o tres semanas después del primer ciclo.
Manejo
Los pacientes que desarrollen hipertensión durante el tratamiento ($\geq 140/90$ mmHg, o un incremento ≥ 20 mmHg en la diastólica desde su valor inicial) deberán iniciar tratamiento antihipertensivo, si ya lo tenían ajustar tratamiento o añadir otro agente. El objetivo para estos pacientes que reciben anti-VEGF es de 140/90. Se reajustará en pacientes con factores de riesgo preexistentes.
Manejar las elevaciones de presión agresivamente para evitar complicaciones, poniendo atención en la selección de los tratamientos antihipertensivos, la dosis y la pauta además de los efectos adversos durante las visitas de seguimiento.
Se recomienda solicitar una consulta con un especialista en hipertensión si existen dificultades en lograr el objetivo de presión sanguínea.
Se considerará una reducción en la dosis si la presión diastólica no se controla.

Además de BVZ otros agentes antiangiogénicos están siendo evaluados en el tratamiento de los gliomas por la normalización de la vascularización del tumor inducida por estos agentes, pudiendo disminuir el edema asociado al mismo y facilitando la entrada de otros agentes en el tumor.

Cediranib es un inhibidor oral de todos los receptores tirosin quinasas de VEGF, así como los receptores tirosin quinasas asociados con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)¹¹¹. En estudios preclínicos, cediranib produjo una disminución de la permeabilidad de los vasos del tumor y un control del edema a pesar del crecimiento continuo del tumor¹¹². En base a estos resultados, se realizó un estudio de fase III en 325 pacientes con GBM recurrente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cediranib solo, cediranib más lomustina o lomustina solo. No hubo una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP), el criterio de valoración principal del ensayo, en el grupo de tratamiento cediranib (SLP de 92, 125 y 82 días para cediranib solo, cediranib más lomustina, y solo lomustina, respectivamente). Si hubo una disminución estadísticamente significativa en el uso de esteroides con ambos regímenes de tratamiento con cediranib, así como una reducción en el área de contraste por neuroimagen¹¹³.

El XL184 es un potente inhibidor de las tirosina quinasas asociado con MET, VEGFR2 y RET. La razón para su desarrollo es que este agente inhibe tanto la vía del VEGF como la vía de HGF, que se cree están implicadas en la patogénesis de GBM y la angiogénesis, inhibiendo así la invasión tumoral.

XL184 está siendo evaluado en un estudio de fase II de pacientes con glioblastoma. Los resultados preliminares de este estudio, basado en 153 pacientes, se presentaron en 2010 la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). La tasa de respuesta objetiva en pacientes que no habían recibido la terapia antiangiogénica

antes era un 30 por ciento en una dosis diaria de 125 mg / día, y la supervivencia libre de progresión a los seis meses fue del 25 por ciento¹¹⁴. Se requiere un seguimiento adicional y un mayor número de pacientes tratados para determinar el posible papel de este agente.

La proteína quinasa C beta, es un componente importante de la cascada de VEGF, que parece ser el factor angiogénico predominante para los gliomas. Enzastaurina es un inhibidor potente y selectivo de la proteína quinasa C beta.

Aunque los resultados iniciales fueron prometedores, El ensayo de fase III en el que 266 pacientes con glioma maligno recurrente previamente tratados fueron asignados al azar a un brazo con enzastaurina o a uno con lomustina. terminó antes de tiempo por falta de eficacia después de un análisis intermedio planificado. En este análisis, se observaron diferencias no estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia libre de progresión y global con enzastaurina en comparación con lomustina (hazard ratio [HR] 1,28 para la SLP, IC 95% (0,97-1,70), y HR de la supervivencia de 1,20, IC 95%: (0,88 -1,65)¹¹⁵.

Otras posible vía de actuación puede ser el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que está alterado en la mayoría de los pacientes con gliomas malignos a través de la sobreexpresión, amplificación, o la activación de mutaciones.

Los primeros estudios sugirieron que los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR tendrían actividad en pacientes con glioma maligno¹¹⁶⁻¹¹⁸. Sin embargo, ni el erlotinib, ni gefitinib mostraron actividad sustancial en los estudios de fase II multicéntricos en pacientes con glioma maligno, ya fuese para la enfermedad recurrente o como parte del régimen de tratamiento inicial¹¹⁹⁻¹²².

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR están bajo evaluación. Nimotuzumab ha mostrado actividad en la población pediátrica para el tratamiento de gliomas de alto grado¹²³ y actualmente está siendo evaluado en conjunto con RT en un ensayo de fase III en niños con glioma pontino difuso. Otro anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGFR, un radioinmunoconjugado con I-125 Mab 425, ha sido evaluado en pacientes adultos con GBM o glioma maligno¹²⁴.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) se sobreexpresan en los gliomas malignos.

La inhibición de la PDGFR ha dado pocas pruebas de actividad en el tratamiento de pacientes con gliomas malignos. El imatinib un inhibidor potente de múltiples receptores tirosina quinasa como PDGFR, mostró evidencia de actividad en un estudio de fase II en combinación con hidroxiurea¹²⁵. Sin embargo, la ampliación de estos estudios de fase II han mostrado sólo una evidencia mínima de la actividad en monoterapia¹²⁶⁻¹²⁷.

Las integrinas participan en la proliferación de células endoteliales y la migración. Cilengitide es un pentapéptido cíclico que actúa como un antagonista de la integrina selectiva, tiene una actividad antitumoral directa, e inhibe la angiogénesis.

Cilengitide ha sido evaluada en estudios de fase I y fase II, que han confirmado que este agente es bien tolerado, y sugirió que se puede mejorar la supervivencia en pacientes con diagnóstico reciente de GBM cuando se utiliza en combinación con temozolomida más RT¹²⁸⁻¹³¹.

Un ensayo de fase III aleatorizado en pacientes con diagnóstico reciente de GBM se ha iniciado, en él los pacientes son asignados al azar a la terapia de radiación estándar más temozolomida o el mismo tratamiento más cilengitide

(NCT00689221). El ensayo está limitado a los pacientes cuyos tumores tienen un promotor metilado del metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT)¹³².

Los inhibidores de histona deacetilasa son una nueva clase de agentes que pueden inducir la detención del crecimiento tumoral celular, la diferenciación o la apoptosis. Vorinostat es un agente activo por vía oral de esta clase que se utiliza en el tratamiento de los linfomas de células T cutáneas. Actualmente está bajo evaluación para los pacientes con GBM recurrente. En un estudio en fase II, 66 pacientes fueron tratados con vorinostat. En total, nueve de los primeros 52 pacientes (17%) estaban libres de progresión a los seis meses. Los efectos secundarios más comunes fueron la trombocitopenia y la fatiga¹³³.

Otro agente probado y también con actividad antiangiogénica es la talidomida cuyo mecanismo de acción se cree que resulta de la inhibición de la migración celular por disminución de expresión de subunidades de integrina beta de leucocitos, que son cruciales para las interacciones célula-matriz¹³⁴.

La talidomida ha sido evaluada como agente único y en combinación con carmustina en pacientes con glioma recurrente maligno¹³⁴⁻¹³⁶. También se ha evaluado en combinación con temozolomida y celecoxib en pacientes que acababan de completar su terapia de radiación¹³⁷. A pesar de que los ensayos han mostrado indicios de actividad, la contribución de la talidomida es incierta y no tiene un papel establecido en estos pacientes.

En resumen, los gliomas malignos se asocian con un pobre pronóstico a largo plazo. Una variedad de enfoques han sido utilizados para mejorar los resultados en estos pacientes. El más prometedor de ellos se basa en una comprensión cada vez

mayor de las vías moleculares implicadas en el crecimiento del tumor, y las terapias específicas dirigidas contra estos objetivos.

Varios agentes se encuentran en fase I, II, III y evaluación de tal forma que los pacientes deben de ser animados a participar en estudios clínicos cuando sea posible.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GENERALES:

1. Comparar la efectividad de la introducción de una segunda línea de tratamiento con BVZ/CPT-11 en pacientes diagnosticados de GBM, frente a pacientes que recibieron la primera línea de tratamiento estándar con temozolomida y radioterapia y, o no recibieron segunda línea, o ésta era diferente a la estudiada.
2. Evaluar la supervivencia global de todos los pacientes en función de los factores pronóstico seleccionados en la bibliografía (edad, KPS y tipo de resección quirúrgica), además del sexo, y comprobar si se pueden seleccionar los pacientes que más se aprovecharían del tratamiento con el esquema BVZ/CPT-11 en función de algún factor pronóstico.
3. Evaluar el coste-incremental y el coste-efectividad de este esquema como segunda línea de tratamiento en el GBM.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Calcular la supervivencia global y el tiempo hasta progresión de los pacientes tratados en segunda línea con BVZ/CPT-11 frente a los no tratados en segunda línea o tratados con otros esquemas en segunda línea.
2. Evaluar la supervivencia global de los pacientes en función de los factores pronósticos seleccionados.

3. Calcular los costes directos del tratamiento con BVZ/CPT-11, y evaluar el coste-incremental del tratamiento.
4. Valorar la disminución de la dosis de corticoides asociados a la medicación quimioterápica en pacientes en tratamiento de GBM.

3. HIPÓTESIS

3. **HIPÓTESIS**

La supervivencia global y el tiempo hasta progresión de los pacientes que reciben BVZ/CPT-11 como segunda línea son mayores que la de los pacientes que únicamente reciben el tratamiento estándar hasta su progresión.

La supervivencia global de los pacientes con mejores datos en los factores pronóstico, es decir, menores de 58 años, con un KPS mayor del 80 % y una resección completa es mayor.

El tratamiento con BVZ/CPT11, es coste-efectivo, y supone una línea de tratamiento viable y asumible por los sistemas de salud.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA.

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes con grupo control retrospectivo. En él comparamos la efectividad de dos tratamientos de quimioterapia en función de la supervivencia global de dos cohortes de pacientes. Este tratamiento no apareció hasta 2007, de ahí que la cohorte de pacientes del grupo control sea anterior a esa fecha y la de la cohorte a estudio sea posterior.

Los pacientes de la cohorte de control son aquellos que recibieron entre los años 2001 y 2007:

1º) Cirugía

2º) Radioterapia concomitante con TMZ seguida de como máximo 6 ciclos de TMZ de mantenimiento.

3º) Ningún tratamiento de segunda línea o un esquema de tratamiento de segunda línea sin BVZ.

Para la cohorte de estudio se seleccionarán aquellos pacientes que recibieron entre los años 2007 y 2011:

1º) Cirugía

2º) Radioterapia concomitante con TMZ seguida de un máximo de 6 ciclos de TMZ de mantenimiento

3º) Tratamiento de segunda línea con BVZ/CPT-11.

Tras calcular la efectividad del esquema objeto a estudio, analizamos la efectividad del tratamiento en función de los factores pronósticos señalados en la bibliografía (edad, KPS al diagnóstico y tipo de resección quirúrgica) y el sexo. Con ello buscamos seleccionar los pacientes que más se beneficiarían de este tratamiento. Tras esto valoramos los costes del tratamiento de segunda línea con BVZ-CPT-11, y lo comparamos con el coste incremental frente al esquema clásico.

Para el estudio fármaco-económico, analizamos todos los costes asociados al tratamiento. Estos se distinguieron en cuatro bloques:

- Coste del tratamiento con BVZ/CPT-11.

Se calculó la dosis total acumulada de cada paciente para BVZ y para CPT-11. Además se distinguieron las dosis recibidas antes y después del 24/05/2010, fecha en la que se publicó el Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo (Anexo 1), por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público, y que en su Capítulo V, Artículo 9 recoge: “Deducciones sobre las compras de los medicamentos realizadas por los servicios sanitarios del Sistema Nacional de Salud. En las compras de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente formalizadas con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud a través de los servicios de farmacia de los hospitales, de los centros de salud y de las estructuras de atención primaria, se aplicará una deducción del 7,5 % sobre el precio de compra.”¹³⁸.

Para el cálculo se tuvo en cuenta el coste por miligramos y no se

consideraron viales enteros para cada paciente, ya que dentro de la UGC de Farmacia del HUCA se aprovechan los viales de medicación empezados tanto de BVZ como de CPT-11. Además se tuvo en cuenta el precio de adquisición de la UGC de Farmacia del HUCA, con los consecuentes descuentos económicos que ésta pudiera tener.

- Coste de la preparación en la UGC de Farmacia del HUCA de BVZ y de CPT-11.

Se calcularon los costes del personal implicado en la preparación, y se despreciaron los costes del material implicado. Para la preparación se necesita, un Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria, un Diplomado Universitario en Enfermería (DUE) y un Auxiliar de Enfermería (AE). Para cada uno de ellos se calculó el tiempo empleado en la validación farmacéutica de cada ciclo por parte del farmacéutico y la preparación por parte del DUE y el AE.

- Costes de la administración y de la monitorización de la administración. En este apartado se calculó el coste de la estancia en el Hospital de día de Oncología Médica. Calculamos una media de 3 horas de estancia por cada ciclo de BVZ/CPT-11 administrado, y con los datos del coste anual de este servicio obtuvimos los costes por hora de estancia para cada paciente por cada ciclo administrado.
- Costes de la premedicación. La premedicación administrada en el Servicio de Oncología Médica del HUCA para el esquema BVZ/CPT-11 se hace según protocolo a todos los pacientes:
 - o 1 ampolla de Yatrox® (Ondansetrón) 8 mg/2mL 2 mL i.v.

- 1 ampolla de Polaramine® (Dexclorfeniramina) 5 mg/mL 1 mL i.v
- 1 ampolla de Fortecortin® (Dexametasona) 4 mg/mL 1 mL i.v.
- 1 ampolla de Atropina 0.5 mg/mL i.v.
- 1 ampolla de Zantac® (Ranitidina) 50 mg/5mL i.v.

Se consideró la misma premedicación para todos los pacientes en todos los ciclos que recibieron. Para calcular el coste se consideró el precio de adquisición de la UGC de Farmacia del HUCA.

Para los pacientes de la cohorte de control que recibieron otras segundas líneas que no incluían BVZ, se registró la premedicación individualmente.

Tras calcular los costes, y con la efectividad medida con la supervivencia, usamos los ratios de coste-efectividad incremental por mes de vida ganado del esquema BVZ/CPT-11 como segunda línea frente a otras segundas líneas sin BVZ.

Tras el análisis fármaco-económico realizamos un análisis de las supervivencias de las dos cohortes de pacientes en función de los factores pronóstico señalados en la bibliografía: el sexo, la edad, el KPS al diagnóstico y el tipo de resección. Con ello se pretende seleccionar aquellos pacientes que se aprovecharían más del tratamiento de segunda línea con BVZ/CPT-11.

4.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de glioblastoma multiforme primario entre los años 2002 y 2011 en el principado de Asturias y tratadas en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). El HUCA, ubicado en Oviedo, es el hospital de referencia del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) y hospital del Área Sanitaria IV de Asturias.

1. Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes con un diagnóstico por parte de anatomía patológica de glioblastoma multiforme primario entre los años 2002 y 2011 en el HUCA, De estos pacientes se seleccionaron todos los mayores de 18 años, que fueron sometidos a neurocirugía, ya sea para toma de biopsia como para intervención independientemente del tipo de resección, y tratados de primera línea con el tratamiento estándar y se asignaron a una u otra cohorte en función de haber recibido o no como segunda línea BVZ/CPT-11.

De estos, sólo se incluyeron en la **cohorte de control** aquellos que recibieron una primera línea de tratamiento con el estándar de TMZ concomitante con la RT y los 6 ciclos de mantenimiento, y si recibieron una segunda línea, ésta no debía incluir BVZ.

Para la **cohorte de estudio** tuvieron que cumplir los mismo criterios de inclusión salvo que debían haber recibido una segunda línea con el esquema BVZ/CPT-11.

2. Criterios de exclusión

Se excluyeron todos aquellos pacientes que no cumplían alguno de los criterios de inclusión y los que carecían de alguno de los datos necesarios para su análisis. Se excluyeron también los pacientes con Glioblastoma multiforme secundario, es decir, aquellos pacientes que progresaron desde un diagnóstico previo de astrocitoma anaplásico.

3. Tamaño de la muestra:

Se incluyó en el estudio a toda la población que cumplía los criterios de inclusión, estimándose esta en 40 pacientes para la cohorte de control y otros 40 pacientes en la cohorte de estudio.

4.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

1. Variables principales:

Como variable principal de efectividad del estudio se utilizará la supervivencia global (SG), calculada como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento, o si se careciera del dato exacto, hasta la fecha de la última anotación en su historia clínica.

La fecha de diagnóstico se estableció el día en que se fechó el informe anatómico-patológico que se realiza tras la intervención quirúrgica, ya fuese para la resección del tumor o para la toma de biopsia, y en el que se constata el diagnóstico de GBM primario.

Además se calculó el THP, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento en que el oncólogo decide suspender el tratamiento por progresión de la enfermedad. Para describir la progresión se tomó el momento en que el oncólogo clínico describe la misma sobre una imagen radiológica, no siendo suficiente la progresión clínica o sintomatológica de los pacientes.

Para el análisis fármaco-económico, se utilizó el coste incremental por mes de vida ganado, definiéndose como el precio en Euros que cuesta aumentar en un mes la supervivencia de los pacientes.

2. Variables secundarias

Como variable secundaria se utilizó el tipo de segunda línea de tratamiento recibido si este incluía o no el esquema BVZ/CPT-11.

3. Variables demográficas

Al margen de las variables relacionadas con la efectividad del tratamiento se recogieron las siguientes variables en las hojas de recogida de datos: sexo, edad, fecha de diagnóstico inicial, índice de Karnofsky (Karnofsky performance status) al diagnóstico, fechas de inicio y fin de las distintas líneas de quimioterapia, tasa de respuesta, fecha de progresión, motivo de suspensión del tratamiento, resto de líneas de quimioterapia administradas, fecha de la última observación y estado del paciente en ese momento. Se incluyó el tipo de resección tras la cirugía. También se incluyeron las dosis de corticoide y la fecha de inicio, pauta, modificación y/o suspensión, para analizar su tendencia, y valorar el posible beneficio clínico aportado por el esquema terapéutico a los pacientes.

Se recogieron todos los gastos del tratamiento. Por una parte los costes de los fármacos, los de la preparación y administración, incluidos los costes de personal. También incluimos los gastos asociados, como son el precio de los tratamientos de soporte.

4.4. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Nuestra fuente de información fue el programa informático HP- Doctor, en él, a través de la intranet del hospital podemos consultar todas las historias clínicas de nuestros pacientes, incluidos los distintos informes. También usamos las historias en papel, disponibles en el archivo del hospital.

Toda la información referente a la quimioterapia, desde las fechas de administración así como las dosis, la obtuvimos del programa Oncofarm® que se utiliza en el Servicio de Farmacia para la programación de la quimioterapia.

Para el acceso a las historias se rellenó el documento a tal efecto y se obtuvo el permiso de la dirección del HUCA.

El protocolo de la tesis fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) regional de Asturias con el número 53/2012. El 9 de mayo de 2012, en Oviedo, el CEIC acordó considerar que el presente estudio reunía las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emitió su autorización para su realización (Anexo 2).

El periodo de seguimiento terminó con fecha 31 de Diciembre de 2014.

1. Recogida de datos.

Para la recogida de la información utilizamos una hoja modelo de recogida de datos. Se realizaron dos hojas (Anexos 3 y 4) una para los pacientes de la cohorte con BVZ y otra para los pacientes sin BVZ.

Cada paciente se recogió en una hoja donde se contemplan todas las variables, tanto las principales como las secundarias.

2. Análisis de los datos

Comparando los datos de supervivencia de las cohortes de estudio y de control se establecerán las posibles diferencias de efectividad.

A partir del programa estadístico SPSS 18.0 para Windows se realizó el siguiente análisis:

Inicialmente se describieron las dos muestras de estudio, los dos grupos, calculando medias y desviaciones típicas para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas.

Se describió la supervivencia global a partir de Kaplan Meier y se hizo en cada grupo de estudio estratificando la curva por la variable independiente principal.

Seguidamente, se estudió si existían diferencias en la supervivencia por grupo y teniendo en cuenta cada uno de los posibles factores de riesgo haciendo el contraste de hipótesis de LogRango.

Por último, se estudiaron los factores de riesgo relacionados con la supervivencia global a partir de una regresión de Cox en la que se utilizó el método de introducir para incorporar las variables en el modelo. Éstas fueron las que en el modelo bivalente fueron significativas y las clínicamente relevantes, además de las posibles variantes confusoras, así como la edad y el sexo.

Se tomó como valor estadísticamente significativo $p < 0,05$ y para el modelo de regresión $p < 0,10$ por ser más estricto.

Para el estudio fármaco-económico, se analizaron los costes del tratamiento de segunda línea con BVZ, y calculamos el coste-incremental de este esquema relacionándolo con la supervivencia de estos pacientes frente a lo utilizado en la

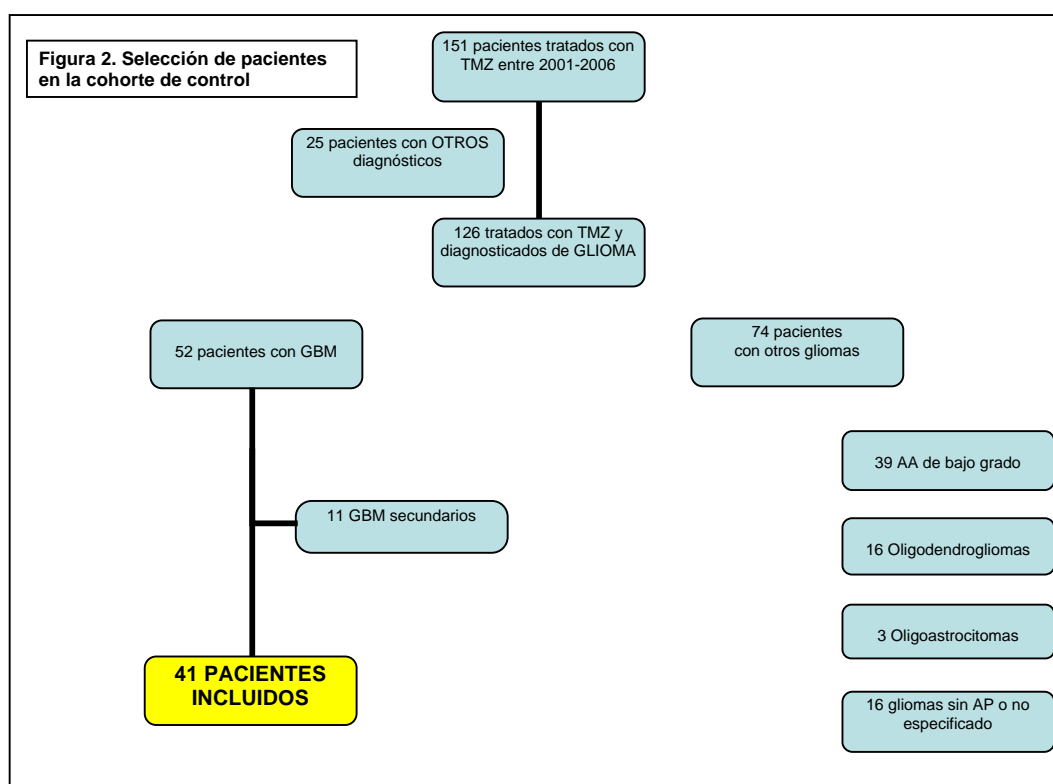
cohorte de control. Ese coste-incremental relacionado con la supervivencia de los pacientes, nos permitió calcular el coste-incremental por mes de vida ganado.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. PACIENTES DEL ESTUDIO

En la cohorte de control sin BVZ, de los 151 pacientes que recibieron TMZ y que recogieron la medicación en el Servicio de Farmacia del HUCA, entre enero de 2001 y diciembre de 2006, se excluyeron al principio 25 pacientes, cuyo diagnóstico no era de tumores cerebrales, quedando 126 pacientes tratados con TMZ y este diagnóstico. Al final se incluyeron 41 pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión, tal como se aprecia en la Figura 4.



En la cohorte con BVZ, de los 52 pacientes diagnosticados de glioma y tratados con el esquema a estudio, se excluyeron 11 pacientes diagnosticados inicialmente de

astrocitoma de bajo grado, 3 oligodendroglioma y 2 oligoastrocitoma mixto. Sí se incluyeron 3 pacientes con diagnóstico anatómico patológico de Astrocitoma de alto grado (III), que fueron tratados como GBM por el oncólogo, ya que sus anatomías patológicas le sembraban dudas.

Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en las dos cohortes están resumidas en la Tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas y demográficas de los pacientes

VARIABLE	COHORTE CON BVZ	COHORTE SIN BVZ	Valor de p
N	46,8 (36)	53,2 (41)	
Edad (años)			
Media	53,0	56,9	0,135
Rango	23-70	27-73	
Sexo			
Hombres	69,4 (25)	51,2 (21)	0,162
Mujeres	30,6 (11)	48,8 (20)	
Karnofsky (%)			
Mediana	70	70	0,568
Rango	60-100	50-100	
Tipo de resección			
Total	47,2 (17)	46,4 (19)	0,991
Parcial	44,4 (16)	43,9 (18)	
Biopsia	8,3 (3)	7,3 (3)	
S/D		2,4 (1)	

5.2. TRATAMIENTOS

Los 41 pacientes de la cohorte sin BVZ recibieron TMZ, aunque al revisar las historias descubrimos que 11 pacientes no recibieron el tratamiento concomitantemente junto con la RT. De estos pacientes cabe señalar que fueron sometidos a resecciones totales. Dentro de esta misma cohorte 7 pacientes, (ninguno coincidía con los anteriores), no recibieron el tratamiento de mantenimiento ya que 6 de ellos pasaron directamente a cuidados paliativos tras recibir la RT con TMZ y otro de ellos progresó durante el tratamiento concomitante de TMZ Y RT, por lo que paso a otra línea de tratamiento.

De los 36 pacientes finalmente incluidos en la cohorte con BVZ todos recibieron tratamiento de radioterapia concomitante con TMZ, excepto 2 pacientes que sólo recibieron RT. El mantenimiento con TMZ de hasta 6 meses o hasta que progresaron, lo recibieron 34 de los pacientes, por lo que hubo 2 pacientes que al progresar antes, no recibieron este mantenimiento.

Las dosis de RT fueron de 42 Gy o de 60 Gy según el tamaño del/os tumor/es, en sesiones de 2Gy durante 5 semanas. Hubo un paciente, en la cohorte con BVZ que recibió como primera línea TMZ junto con Carboplatino.

En la cohorte sin BVZ, las dosis de TMZ que recibieron los pacientes fue de 100 mg/m² concomitante todos los días de RT. Las dosis durante los ciclos de mantenimiento fueron de 240 mg/m².

En la cohorte con BVZ, las dosis de TMZ fueron de 100 mg/m² concomitante todos los días de RT. Durante los 6 ciclos de mantenimiento la dosis fue de 240 mg/m². Todas exactamente igual que en la cohorte sin BVZ.

En cuanto a las segundas líneas de tratamiento, los 36 pacientes de la cohorte con BVZ, recibieron como segunda línea de tratamiento el esquema objeto de estudio.

Las dosis de BVZ y de CPT11 fueron distintas según el momento en que recibieron la quimioterapia. Los primeros 9 pacientes (el 25,0 %) fueron tratados con dosis de BVZ de 10 mg/kg/2 semanas con dosis bisemanales de CPT-11 (140 mg/m²). Posteriormente, los siguientes 14 pacientes (que supusieron el 38,9 %) recibieron la pauta de 5 mg/kg/2 semanas ,con la misma dosis de CPT11, y para finalizar, los últimos 13 pacientes (36,1 %) recibieron 7,5 mg/kg/3 semanas con dosis de CPT-11 de 240mg/m²/3 semanas, que sigue siendo la utilizada actualmente.

De los 41 pacientes de la cohorte sin BVZ, 10 recibieron alguna segunda línea de tratamiento. Cinco recibieron como segunda línea CPT11 en monoterapia. Un paciente recibió BCNU, otro paciente recibió de nuevo TMZ tras una re-intervención y por último, dos fueron incluidos en un ensayo clínico donde se estudiaba el Endotecarin frente a la BCNU y otro en otro estudio que ensayaba la Lomustina frente a Enzastaurina. El resto de pacientes no recibieron ninguna línea de tratamiento además de la primera.

Al finalizar el tiempo de seguimiento sólo un paciente permanecía vivo, y seguía recibiendo el esquema de segunda línea BVZ/CPT-11.

De 36 de los 77 pacientes incluidos en el estudio obtuvimos la fecha exacta de defunción. Para 40 pacientes se consideró la fecha de éxitus el último día de

seguimiento recogido, en ese momento, los 40 pacientes se encontraban ya en un proceso de cuidados paliativos.

5.3. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

5.3.1. Supervivencia global

La efectividad del tratamiento se midió con la supervivencia. Para la cohorte de control que no recibieron el tratamiento de segunda línea con BVZ/CPT-11 la mediana de la supervivencia global fue de 13,23 meses IC95% (11,79 a 14,68). La mediana de la supervivencia global en la cohorte de pacientes tratados con BVZ fue de 17,63 meses IC95% (15,38 a 19,89). La supervivencia global de los dos grupos se presenta comparada como una curva de Kaplan-Meier en la Figura 5. Esta diferencia de supervivencias tiene una $p=0,049$.

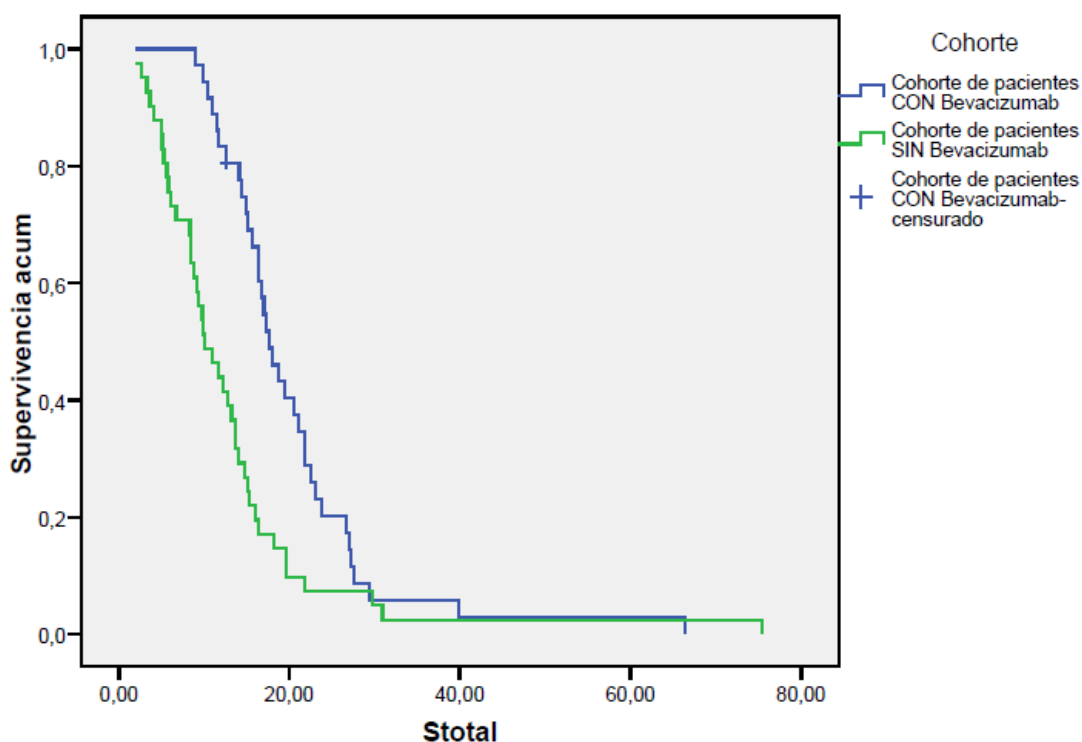


Figura 5. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global de las dos cohortes

5.3.2. Tiempo hasta Progresión a la primera línea

El THP en la primera línea de tratamiento con la TMZ para la cohorte control sin BVZ fue de 4,67 meses IC95% (3,34 a 6,06) y para la cohorte con BVZ 6,93 IC95% (5,19 a 8,67). El THP a la primera línea se presenta como una curva de Kaplan Meier en la Figura 6. La diferencia entre ambas tuvo una $p=0,062$.

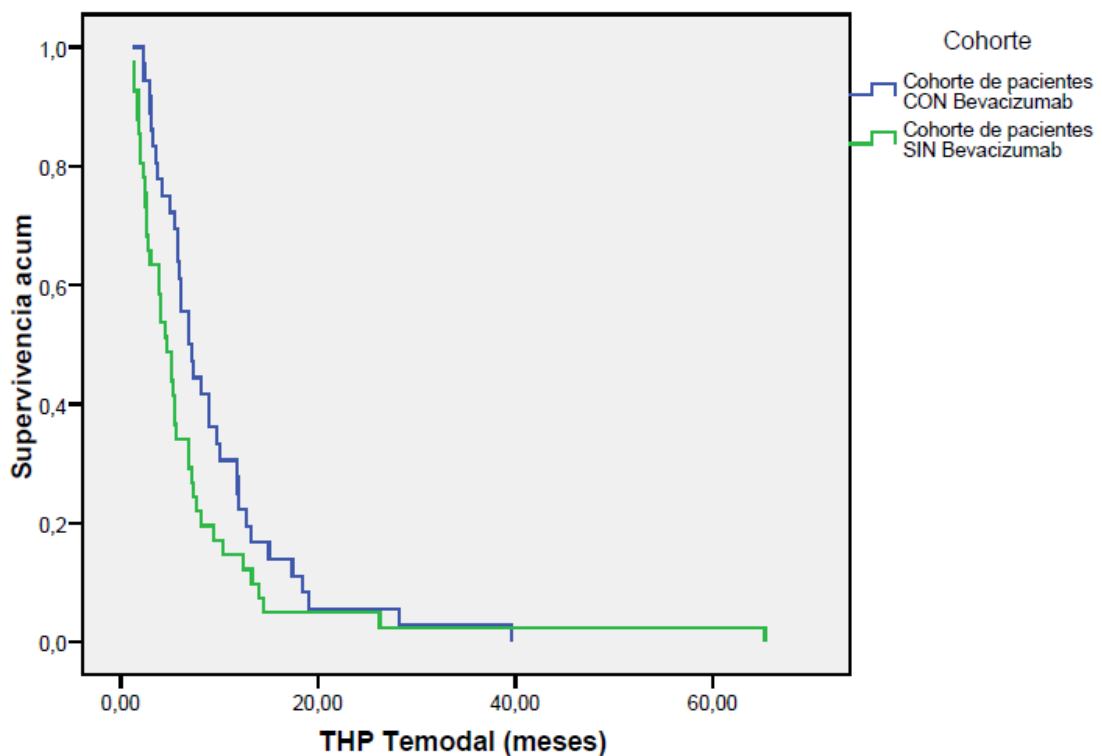


Figura 6. Curva de Kaplan.Meier del THP para las dos cohortes.

5.3.3. Duración del tratamiento de primera línea en las dos cohortes

Además se calculó el tiempo que estuvieron recibiendo la primera línea de tratamiento para saber si era igual en las dos cohortes. Los datos que se obtuvieron se pueden observar en la Tabla 6. La diferencia entre ambas tuvo una $p=0,004$. En la Figura 7 se pueden ver las curvas de Kaplan-Meier de ambos.

Tabla 6. Mediana, error típico e intervalo de confianza de la duración del tratamiento con TMZ para las dos cohortes de pacientes.

Cohorte	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	6,505	0,345	5,829	7,181
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	4,665	0,623	3,444	5,887
Global	5,487	0,251	4,995	5,978

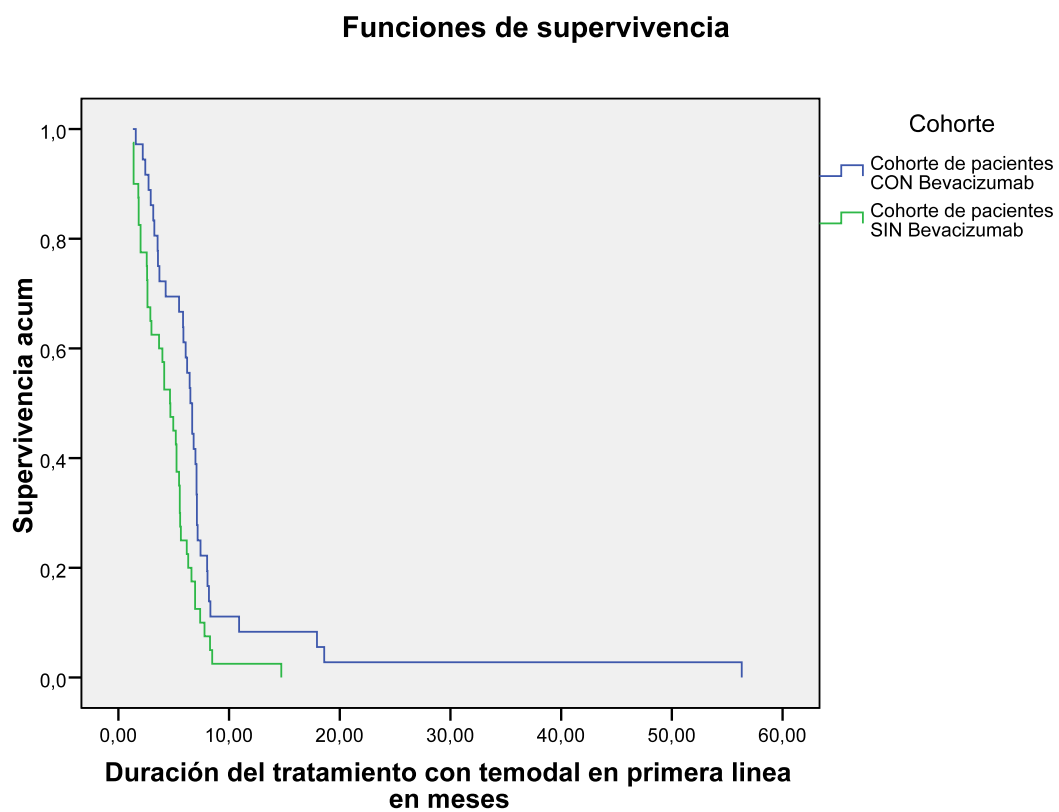


Figura 7. Curva de Kaplan Meier de la duración del tratamiento con TMZ para las dos cohortes.

5.3.4. Tiempo hasta progresión a la segunda línea de tratamiento con BVZ/CPT-11

Se calculó el THP a la segunda línea para los pacientes que recibieron BVZ, éste fue de 5,75 meses IC95% (3,92 a 7,58). En la Figura 8 se puede observar la curva de Kaplan-Meier.

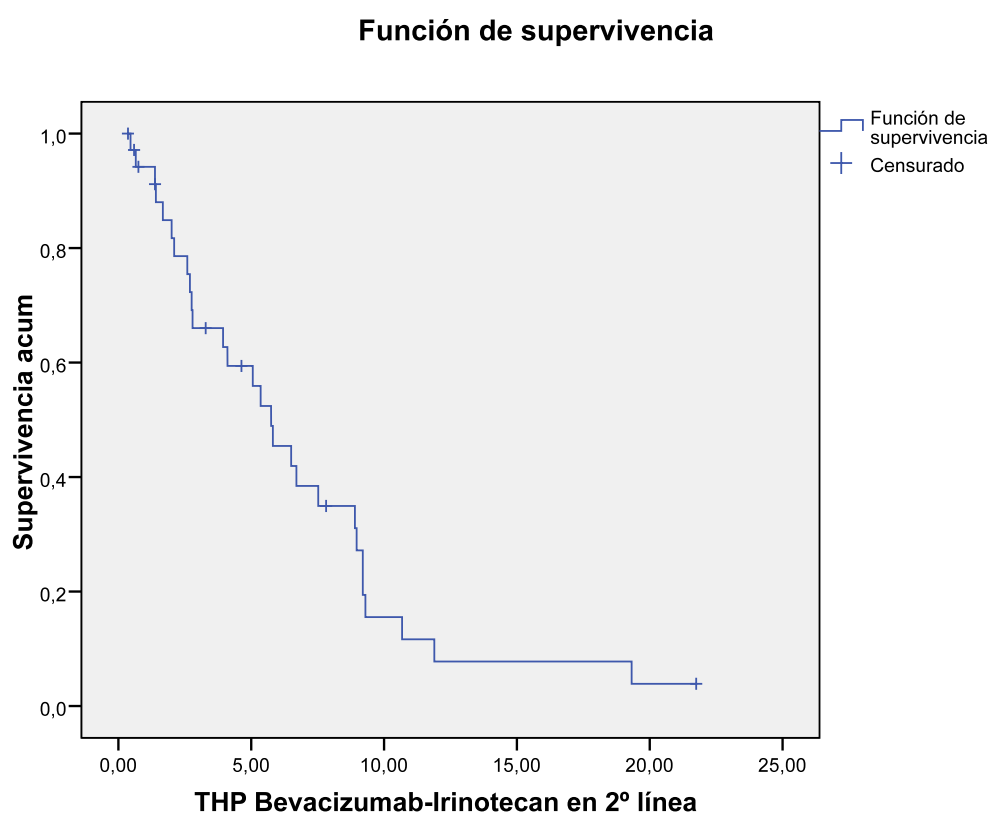


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier del THP de la segunda línea con BVZ

5.3.5. Supervivencia parcial a la segunda línea de tratamiento con BVZ/CPT-11

La mediana de la supervivencia parcial a la segunda línea con BVZ, medida desde el inicio de ésta hasta la fecha de éxitus aparece en la Tabla 7, junto con su error típico y su intervalo de confianza. La supervivencia se presenta como una curva de Kaplan-Meier en la Figura 9.

Tabla 7. Mediana, error típico e intervalo de confianza de la supervivencia parcial a la segunda línea con BVZ/CPT-11.

	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Cohorte BVZ/CPT-11	8,805	0,788	7,261	10,348

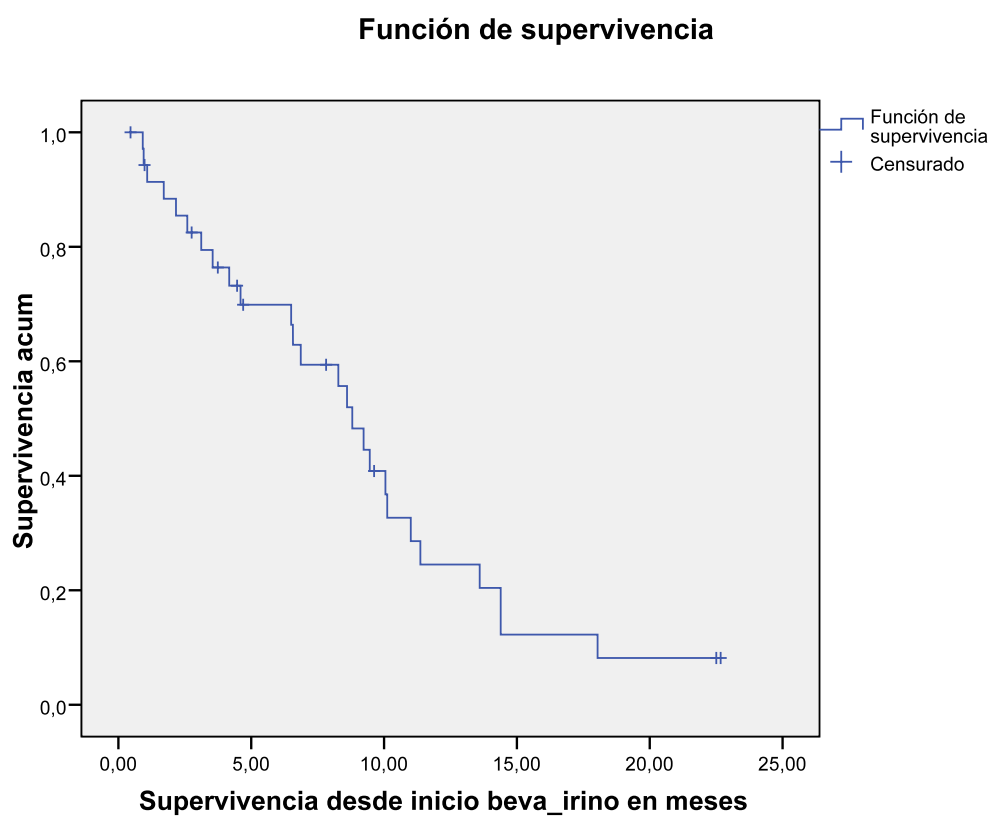


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia parcial a la segunda línea con BVZ/CPT-11.

5.3.6. Tiempo hasta progresión a la segunda línea de tratamiento en la cohorte de control.

De los 41 pacientes incluidos en la cohorte de control, 9 recibieron al menos una segunda línea de tratamiento. Se calculó la mediana del THP a la segunda línea para los pacientes que la recibieron en la cohorte de control, la mediana fue de 2,86 meses IC95% (2,76 a 2,95). En la Figura 10 se puede observar la curva de Kaplan-Meier.

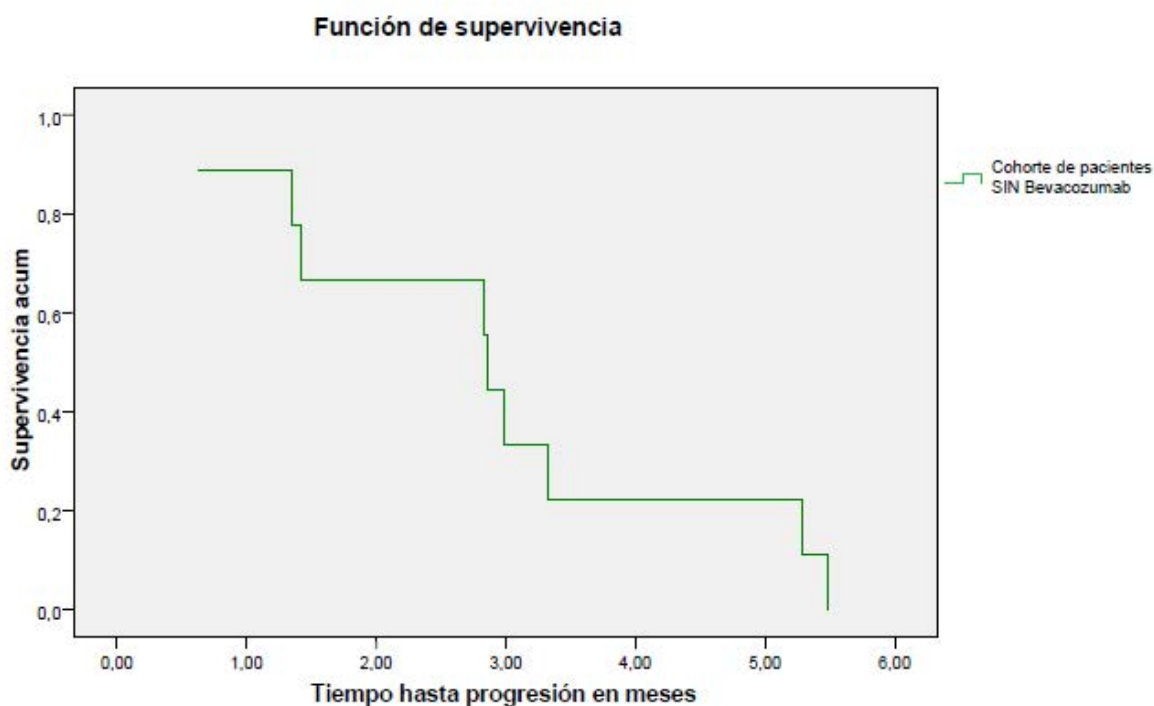


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier del THP para la segunda línea en la cohorte sin BVZ/CPT-11.

5.3.7. Supervivencia parcial a la segunda línea de tratamiento en la cohorte sin BVZ/CPT-11

La mediana de la supervivencia parcial a la segunda línea en la cohorte de pacientes de control, medida desde el inicio de ésta hasta la fecha de éxitus aparece en la Tabla 8, junto con su error típico y su intervalo de confianza. La supervivencia se presenta como una curva de Kaplan-Meier en la Figura 11.

Tabla 8. Mediana, error típico e intervalo de confianza de la supervivencia parcial a la segunda línea en la cohorte sin BVZ/CPT-11.

	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Cohorte BVZ/CPT-11	4,994	0,490	4,034	5,954

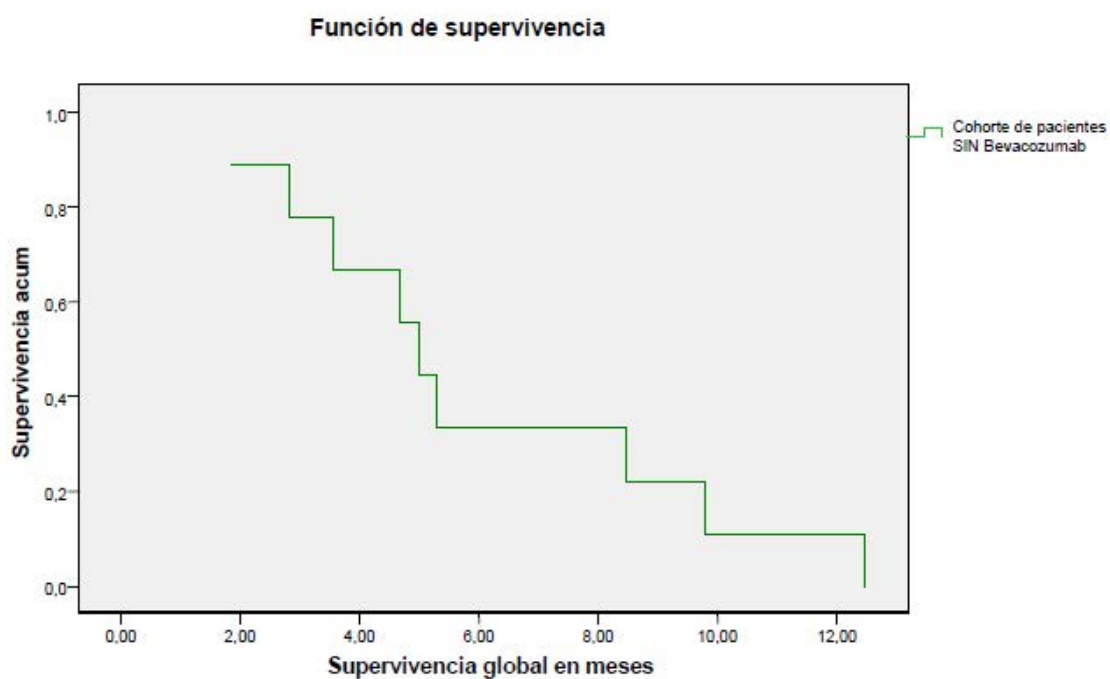


Figura 11. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia parcial a la segunda línea en la cohorte sin BVZ/CPT-11.

5.4. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS EN FUNCIÓN DEL SEXO Y DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

5.4.1. Efectividad en función del sexo

Se analizó la supervivencia en función de las variables que se consideró que podían ser confusoras. De tal manera que podemos ver la mediana de supervivencia con sus intervalos de confianza para las dos cohortes en función del sexo.

La distribución de sexos en cada cohorte se resume en la tabla 9.

Tabla 9. Resumen del procesamiento de los casos según sexo.

<u>Sexo</u>	<u>Cohorte</u>	<u>N</u>	<u>Porcentaje (%)</u>
Hombre	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	25	69,4
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	21	51,2
	Global	46	59,7
Mujer	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	11	30,6
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	20	48,8
	Global	31	40,3

Calculamos la supervivencia por sexo. En la tabla 10 comparamos la supervivencia en función del sexo en cada cohorte, y en la tabla 11 vemos la significancia de esas diferencias. En la tabla 12 podemos observar la p de la comparación de supervivencias entre hombre de las dos cohortes y de mujeres de las dos cohortes.

Tabla 10. Mediana de la supervivencia en cada cohorte según el sexo.

Cohorte	Sexo	Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	Hombre	17,938	1,425	15,145	20,731
	Mujer	17,248	2,966	11,435	23,062
	Global	17,643	1,138	15,412	19,873
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	Hombre	9,265	1,103	7,103	11,426
	Mujer	12,682	2,167	8,434	16,929
	Global	10,086	1,556	7,036	13,137

Tabla 11. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes sexos.

Cohorte		Chi-cuadrado	Sig.
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	Log Rank (Mantel-Cox)	0,103	0,748
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	Log Rank (Mantel-Cox)	1,770	0,183

Tabla 12. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de cohorte.

Sexo		Chi-cuadrado	Sig.
Hombre	Log Rank (Mantel-Cox)	11,551	0,001
Mujer	Log Rank (Mantel-Cox)	2,276	0,131

En las siguientes figuras (12-15) podemos ver las curvas de Kaplan-Meier para todas las comparaciones descritas.

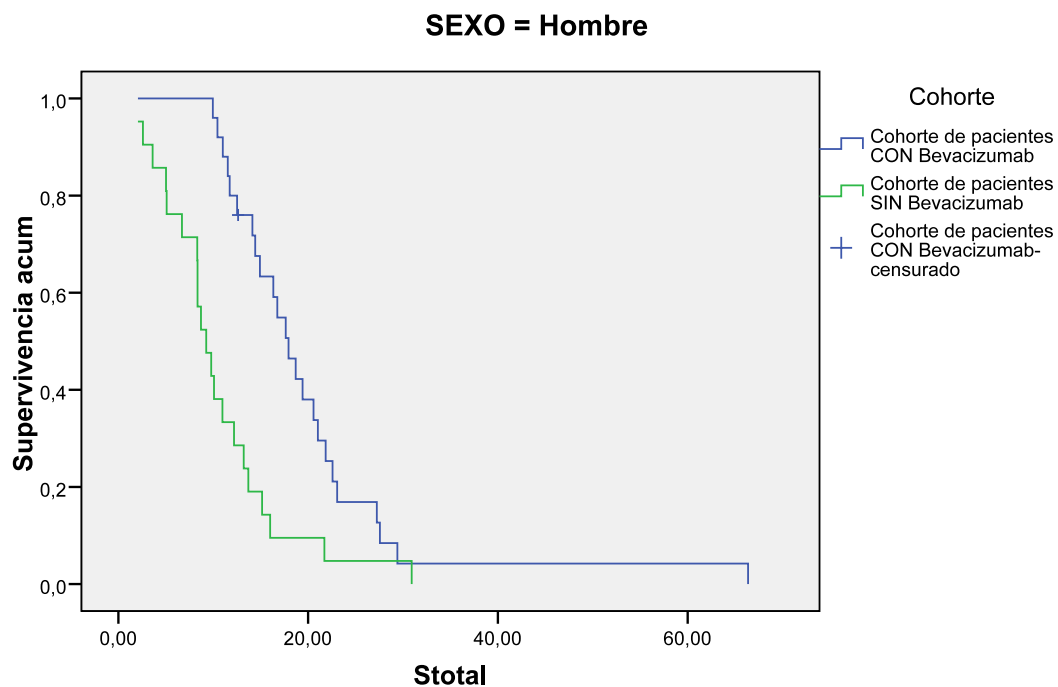


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los hombres en las dos cohortes de tratamiento.

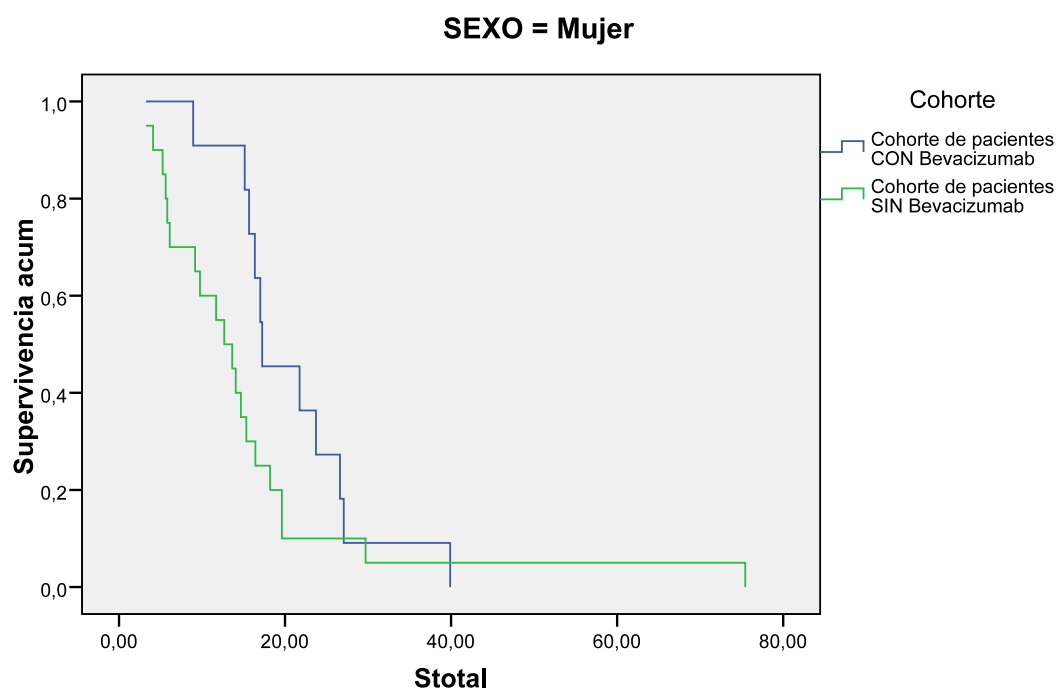


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de las mujeres en las dos cohortes de tratamiento.

Funciones de supervivencia

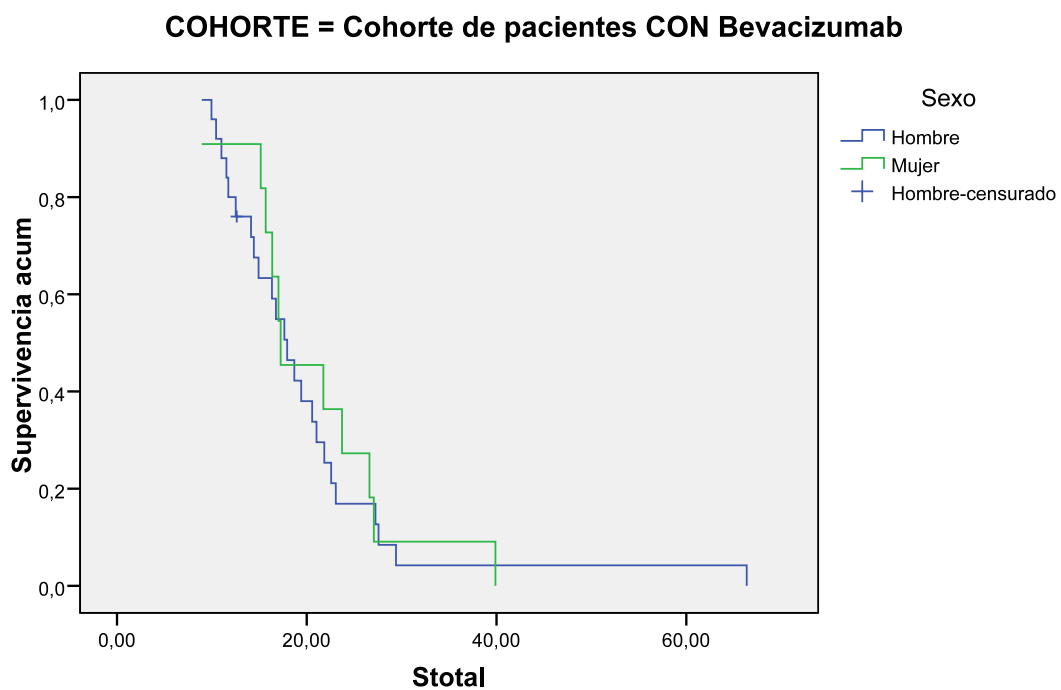


Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la cohorte con BVZ/CPT-11 en función del sexo.

Funciones de supervivencia

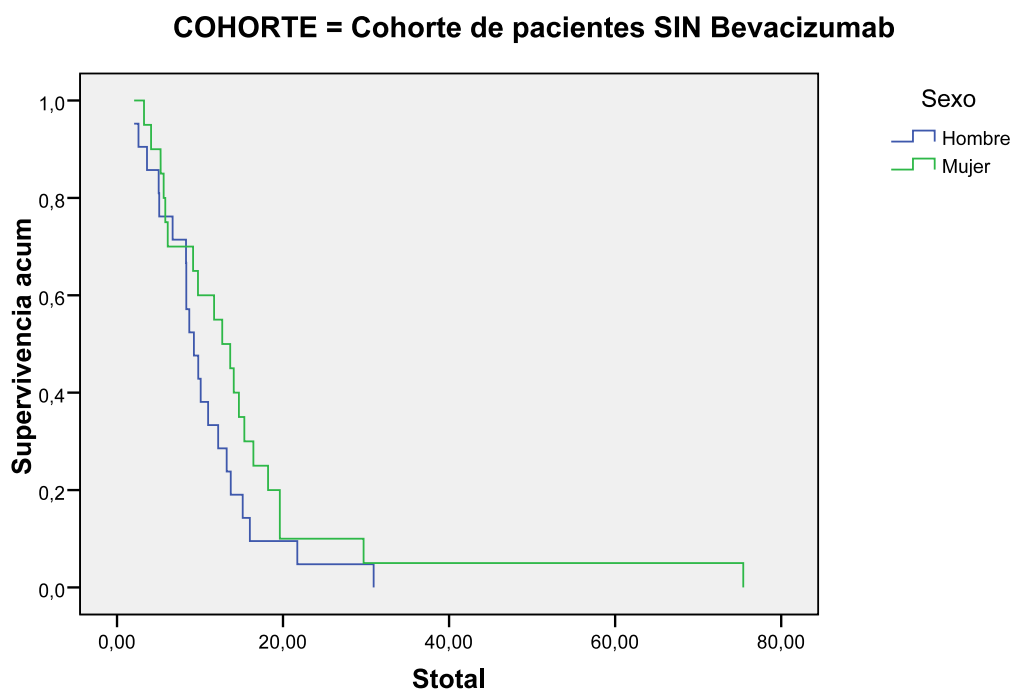


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la cohorte de control, no tratada con el esquema BVZ/CPT-11 en función del sexo.

5.4.2. Efectividad en función de la edad

Para el análisis de supervivencia en función de edad, se realizaron dos grupos. Uno con los mayores de 58 años y los que tenían exactamente esa edad y otro de menores de 58 años. De tal manera que podemos ver la mediana de supervivencia con sus intervalos de confianza para las dos cohortes en función del sexo.

En la tabla 13 se presenta el resumen de los casos procesados. En las siguientes tres tablas, siguiendo el mismo esquema que en función del sexo comparamos la supervivencia en función de la edad en cada cohorte (tabla 14), en la tabla 15 vemos la significancia de esas diferencias y por último en la tabla 16 podemos observar la p de la comparación de supervivencias entre hombre de las dos cohortes y de mujeres de las dos cohortes.

Tabla 13. Resumen del procesamiento de los casos de efectividad según edad.

Edad	Cohorte	N	Porcentaje (%)
Menor de 58 años	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	24	55,8
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	19	44,2
	Global	43	55,8
Mayor o igual a 58 años	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	12	35,3
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	22	64,7
	Global	34	44,2

Tabla14. Mediana de la supervivencia en función de la edad.

Cohorte	Edad	Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	Menor de 58 años	17,248	1,630	14,054	20,443
	Mayor o igual a 58 años	17,938	1,833	14,346	21,531
	Global	17,643	1,138	15,412	19,873
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	Menor de 58 años	13,700	1,359	11,037	16,363
	Mayor o igual a 58 años	8,345	1,791	4,834	11,856
	Global	10,086	1,556	7,036	13,137

Tabla 15. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes sexos.

Cohorte		Chi-cuadrado	Sig.
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	Log Rank (Mantel-Cox)	1,068	0,301
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	Log Rank (Mantel-Cox)	2,606	0,106

Tabla 16. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de cohorte.

Edad		Chi-cuadrado	Sig.
Menor de 58 años	Log Rank (Mantel-Cox)	3,018	0,082
Mayor o igual a 58 años	Log Rank (Mantel-Cox)	5,131	0,023

En las siguientes figuras (16-19) podemos ver las curvas de Kaplan-Meier para todas las comparaciones descritas. Primero para la supervivencia en función de la edad en cada una de las cohortes, seguido de las curvas para cada cohorte en función de la edad.

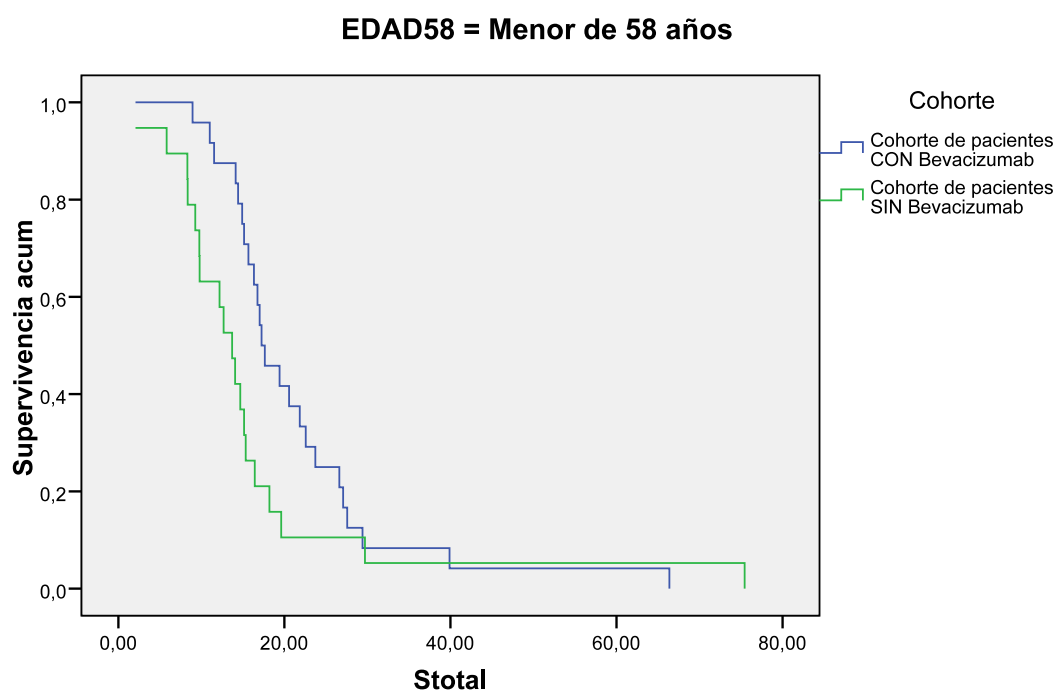


Figura 16. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los menores de 58 años en las dos cohortes de tratamiento.

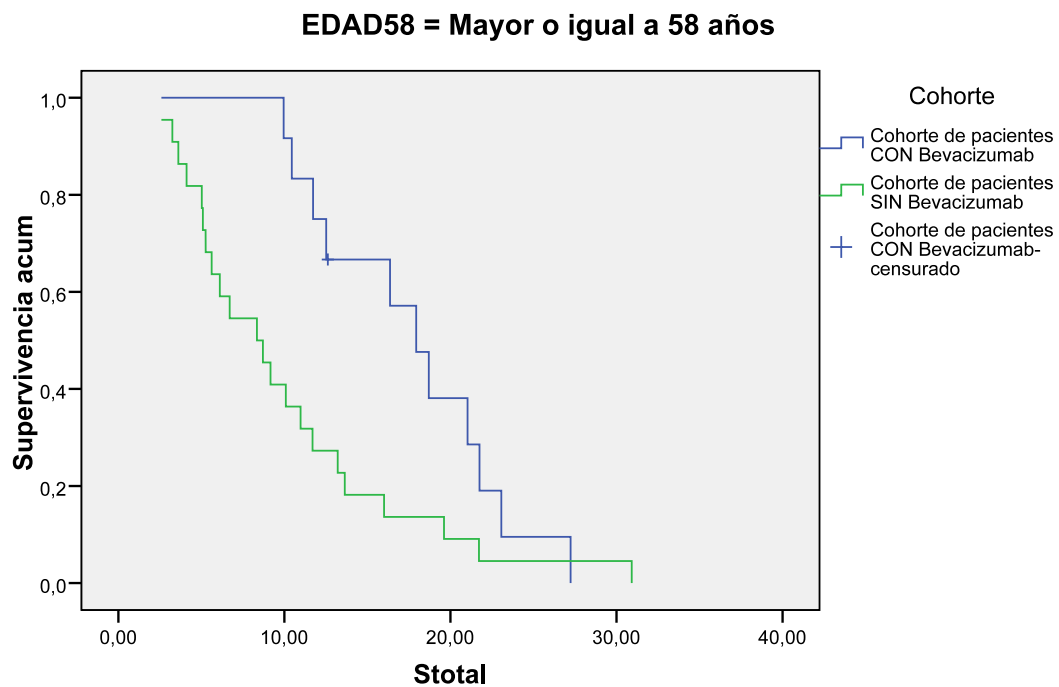


Figura 17. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con 58 años o más en las dos cohortes de tratamiento.

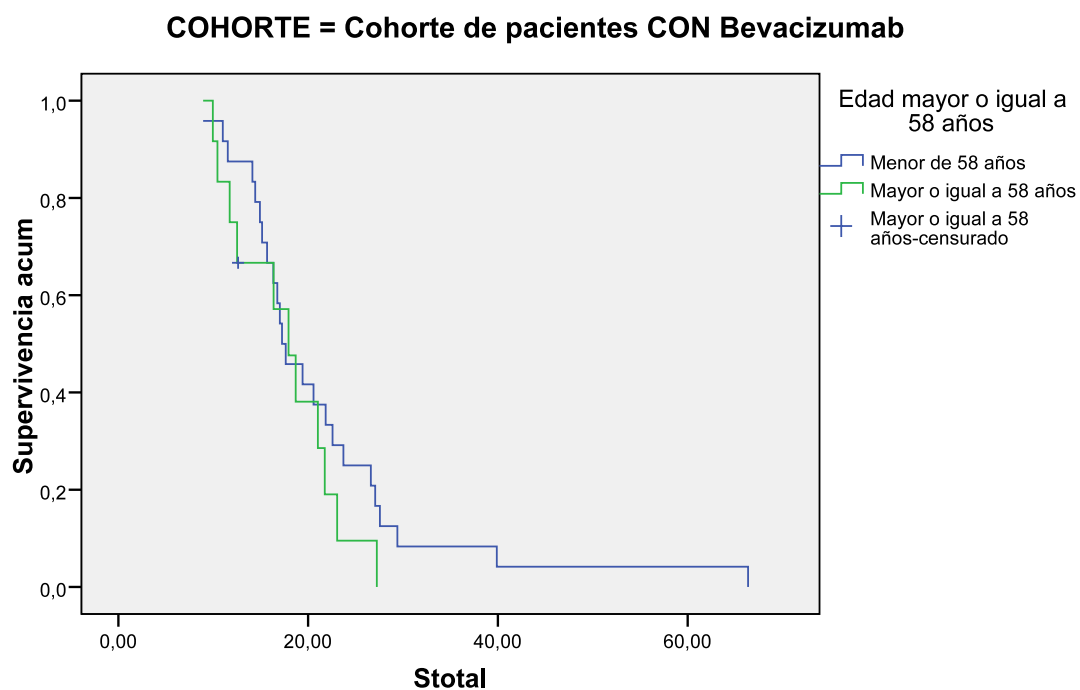


Figura 18. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la cohorte con el esquema a estudio en función de la edad, según los grupos seleccionados.

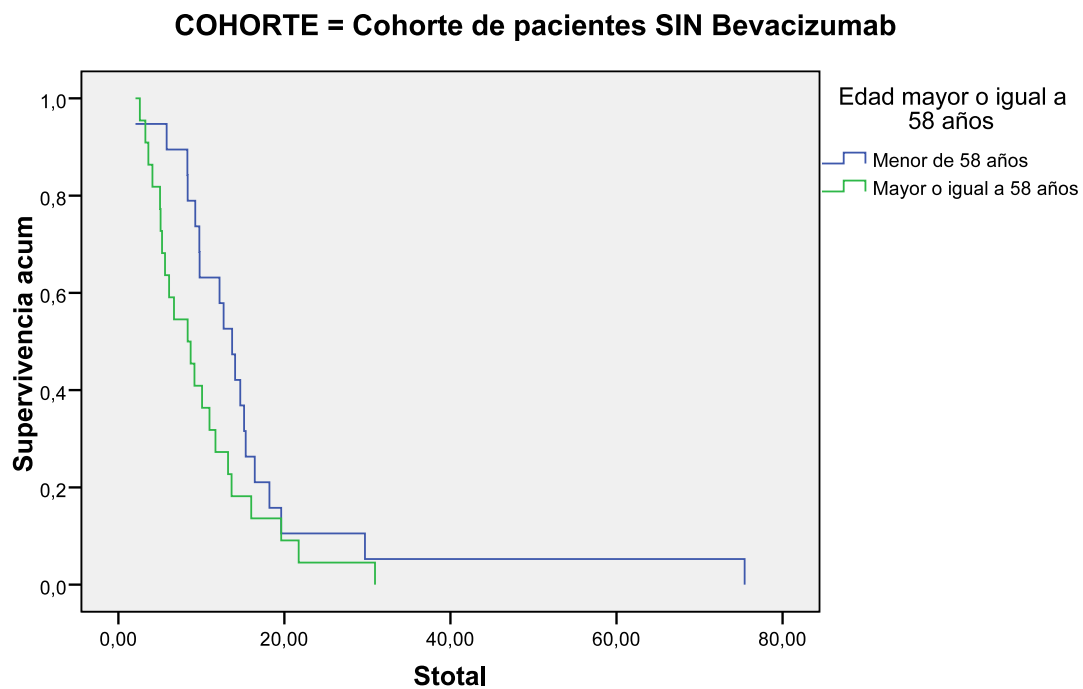


Figura 19. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la cohorte sin BVZ/CPT-11 en función de la edad, según los grupos seleccionados.

5.4.3. Efectividad en función del Karnofsky Performance Status

En el análisis de supervivencia en función del KPS, se realizaron dos grupos. Uno con 80% o más y otro de menor del 80%. De tal manera que podemos ver la mediana de supervivencia con sus intervalos de confianza para las dos cohortes en función del KPS.

En las siguientes cuatro tablas, seguimos el mismo esquema que con el sexo y la edad, primero resumimos los casos procesados (tabla 17) y comparamos la supervivencia en función del KPS en cada cohorte (tabla 18), con la significancia de esas diferencias (tabla 19) y la p de la comparación de supervivencias entre ambos grupos de KPS para las dos cohortes (tabla 20).

Tabla 17. Resumen del procesamiento de los casos de efectividad según KPS.

KARNOFSKY (%)	Cohorte	N	Porcentaje (%)
Mayor o igual a 80	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	11	42,3
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	15	57,7
	Global	26	33,8
Menor de 80	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	20	46,5
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	23	53,5
	Global	43	55,8

Tabla 18. Mediana de la supervivencia en función del KPS.

Cohorte	KARNOFSKY	Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	Mayor o igual a 80	21,749	2,713	16,432	27,067
	Menor de 80	16,756	0,735	15,316	18,196
	Global	17,643	1,079	15,528	19,757
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	Mayor o igual a 80	13,634	0,973	11,727	15,542
	Menor de 80	9,265	1,128	7,054	11,476
	Global	9,791	1,316	7,210	12,371

Tabla 19. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grupos de KPS en cada cohorte.

Cohorte		Chi-cuadrado	Sig.
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	Log Rank (Mantel-Cox)	4,146	0,042
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	Log Rank (Mantel-Cox)	0,171	0,679

Tabla 20. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según las diferentes cohortes.

KARNOFSKY		Chi-cuadrado	Sig.
Mayor o igual a 80	Log Rank (Mantel-Cox)	12,043	0,001
Menor de 80	Log Rank (Mantel-Cox)	2,482	0,115

Como anteriormente se llevó a cabo en función del sexo y la edad, en las siguientes figuras (20-23) podemos ver las curvas de Kaplan-Meier para todas las comparaciones descritas. Primero para la supervivencia en función del KPS en cada una de las cohortes, seguido de las curvas para cada cohorte en función del KPS.

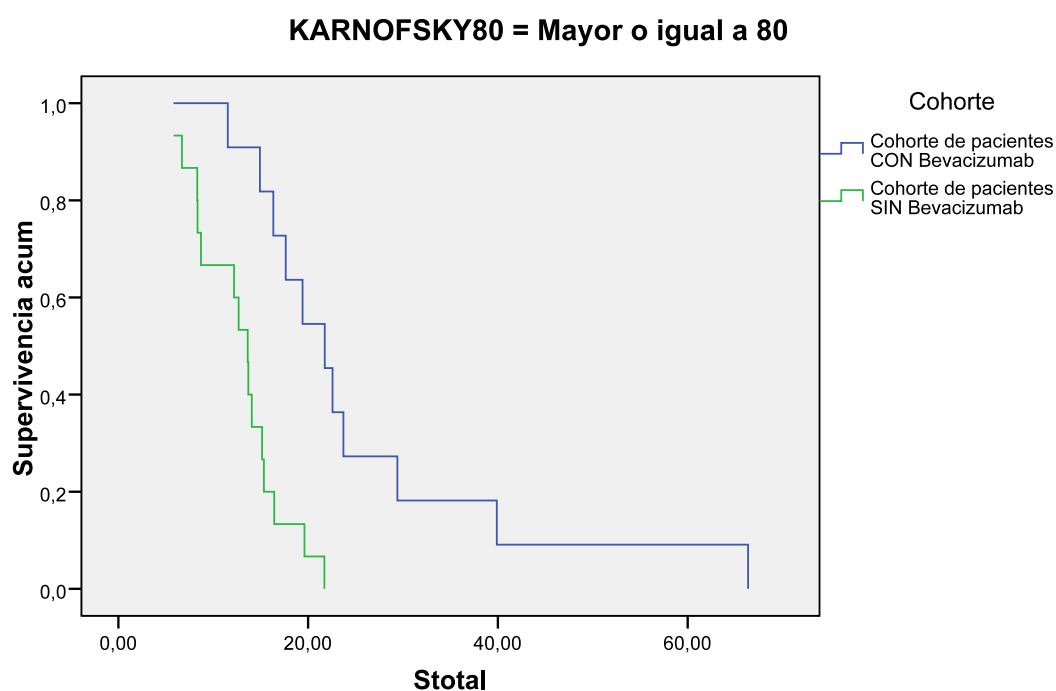


Figura 20. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con un KPS mayor o igual a 80% en las dos cohorte de tratamiento.

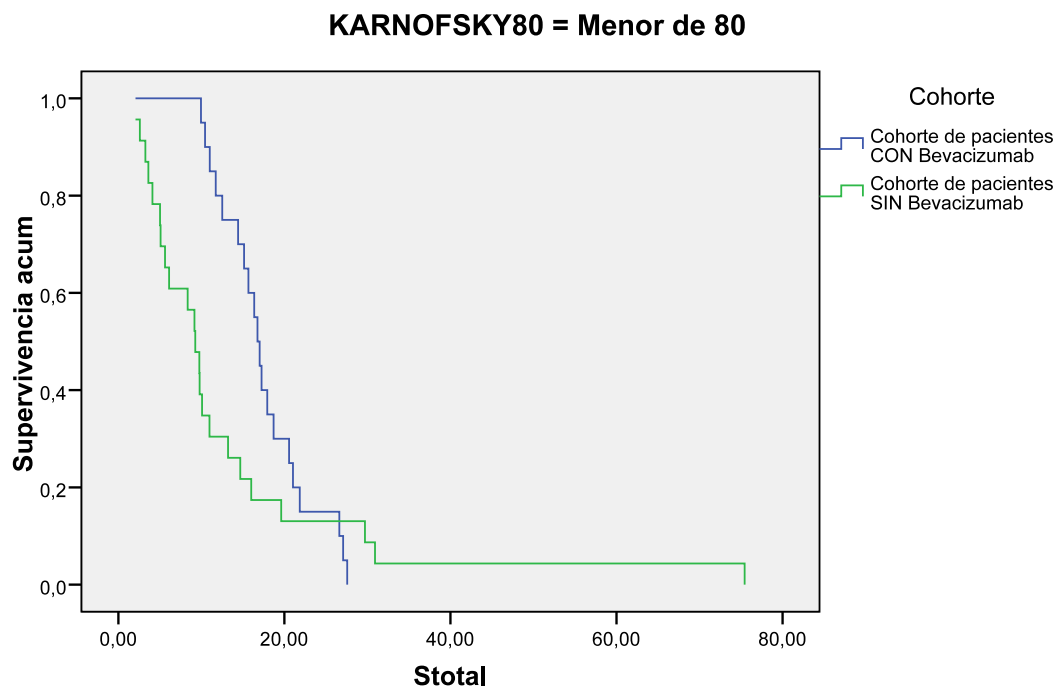


Figura 21. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con un KPS menor a 80% en las dos cohorte de tratamiento.

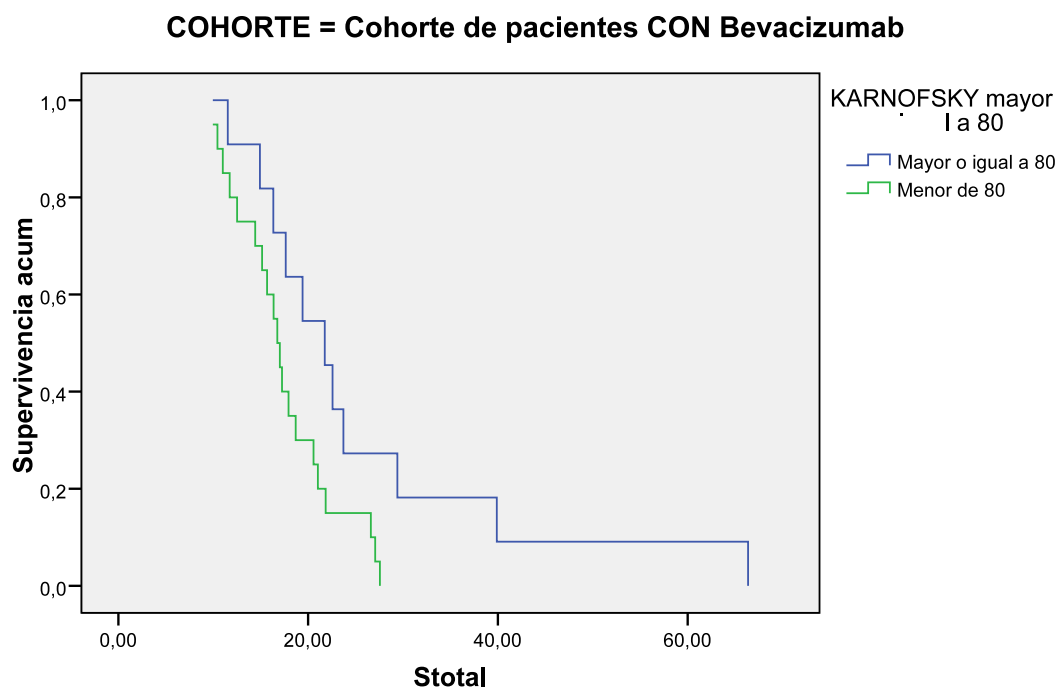


Figura 22. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes de la cohorte con BVZ en función del KPS.

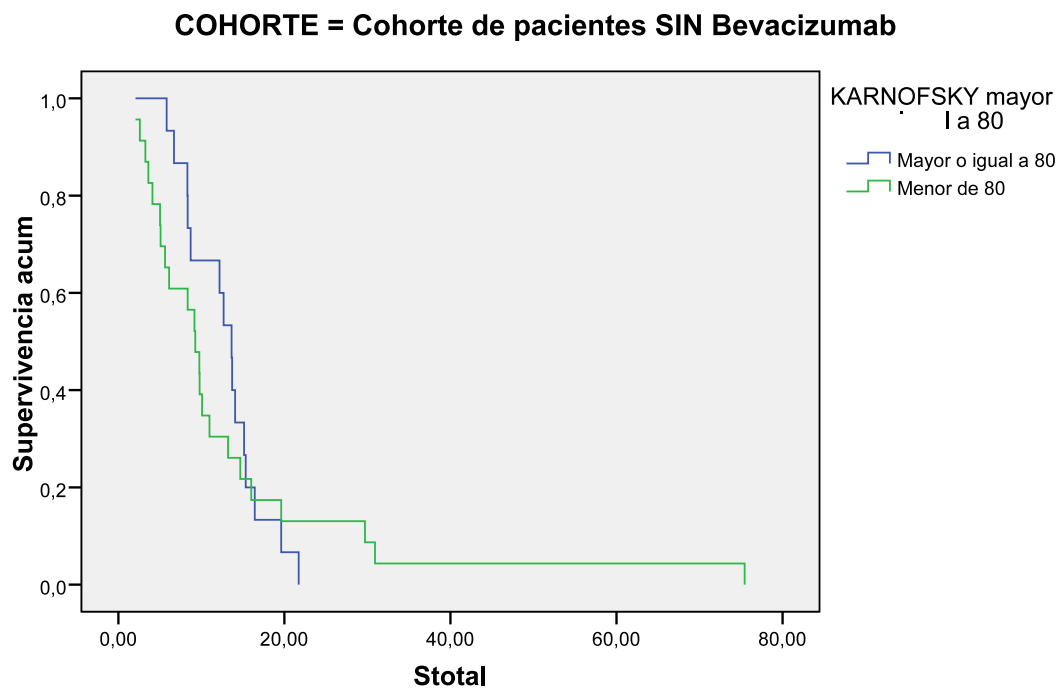


Figura 23. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes de la cohorte no tratados con BVZ en función del KPS.

5.4.4. Efectividad en función del tipo de resección quirúrgica

Para el análisis de supervivencia en función del tipo de resección, se realizaron tres grupos. Uno con resección total, otro con resección parcial y un tercero sin resección, sólo con biopsia. De tal manera que podemos ver la mediana de supervivencia con sus intervalos de confianza para las dos cohortes en función de la resección.

En las siguientes cuatro tablas, se sigue el mismo esquema que con el sexo, la edad y el KPS, primero resumimos los casos procesados (tabla 21) y comparamos la supervivencia en función de la resección en cada cohorte (tabla 22), con la significancia de esas diferencias (tabla 23) y la p de la comparación de supervivencias entre los grupos de resección para las dos cohortes (tabla 24).

Posteriormente se presentan las siguientes figuras (24-27) donde se observan las curvas de Kaplan-Meier para todas las comparaciones descritas salvo las del grupo de biopsia para las dos cohortes. Primero para la supervivencia en función de la resección en cada una de las cohortes, seguido de las curvas para cada cohorte en función de la resección.

Tabla 21. Resumen del procesamiento de los casos de efectividad según resección.

Tipo de resección	Cohorte	N	Porcentaje
Resección total	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	17	47,2
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	19	52,7
	Global	36	46,8
Resección parcial	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	16	47,1
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	18	52,9
	Global	34	44,2
Biopsia sin resección	Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	3	50,0
	Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	3	50,0
	Global	6	7,8

Tabla 22. Mediana de la supervivencia en función del tipo de resección.

Cohorte	Resección	Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	Resección total	17,248	1,104	15,084	19,413
	Resección parcial	17,643	1,496	14,710	20,576
	Biopsia sin resección	22,571	8,209	6,482	38,660
	Global	17,643	1,138	15,412	19,873
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	Resección total	13,700	1,359	11,037	16,363
	Resección parcial	9,758	0,558	8,665	10,851
	Biopsia sin resección	6,702	3,353	0,130	13,274
	Global	10,086	1,532	7,083	13,090

Tabla 23. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grupos de tipo de resección en cada cohorte.

Cohorte		Chi-cuadrado	Sig.
Cohorte de pacientes CON Bevacizumab	Log Rank (Mantel-Cox)	0,545	0,761
Cohorte de pacientes SIN Bevacizumab	Log Rank (Mantel-Cox)	9,637	0,008

Tabla 24. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia según las diferentes cohortes en función del grado de resección.

Tipo de resección		Chi-cuadrado	Sig.
Resección total	Log Rank (Mantel-Cox)	1,546	0,214
Resección parcial	Log Rank (Mantel-Cox)	7,159	0,007
Biopsia sin resección	Log Rank (Mantel-Cox)	5,052	0,025

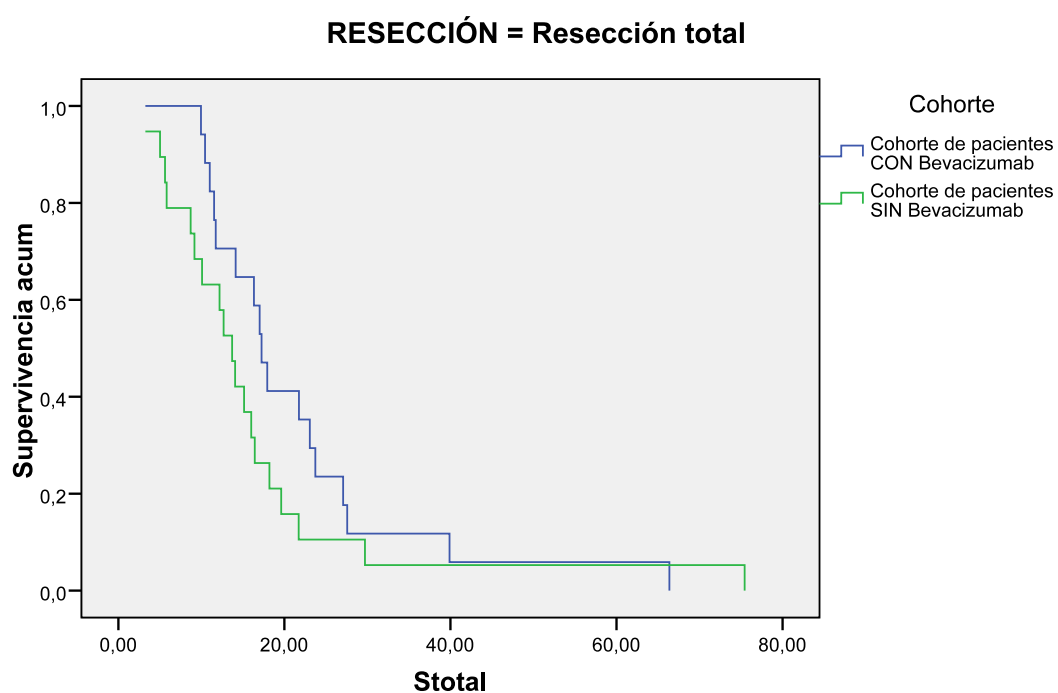


Figura 24. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con una resección total en las dos cohorte de tratamiento.

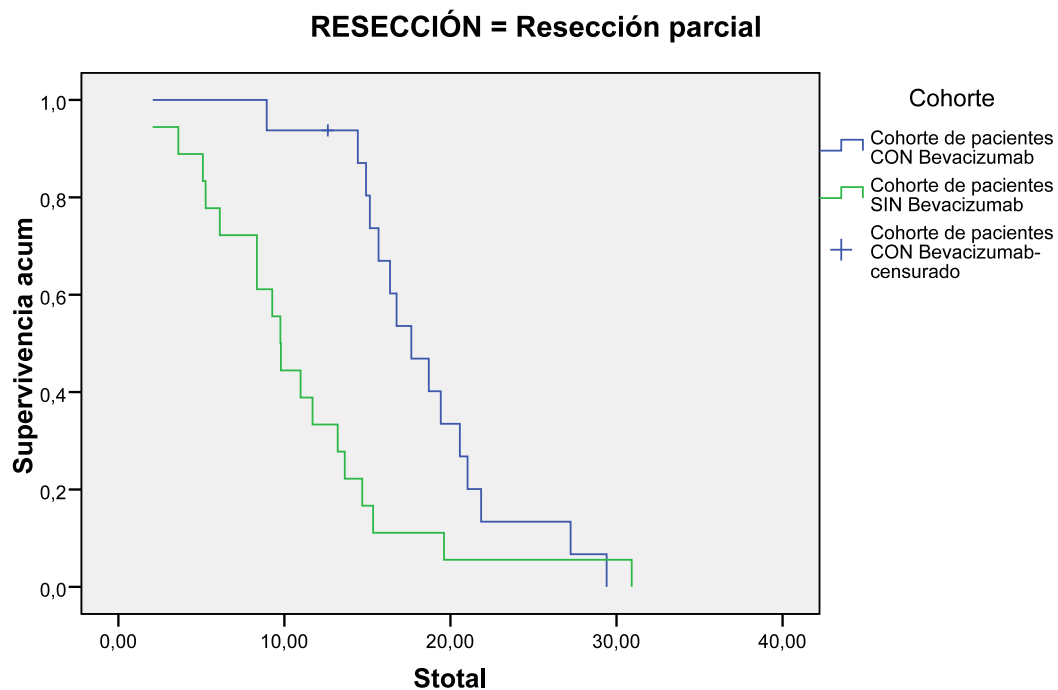


Figura 25. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes con una resección parcial en las dos cohorte de tratamiento.

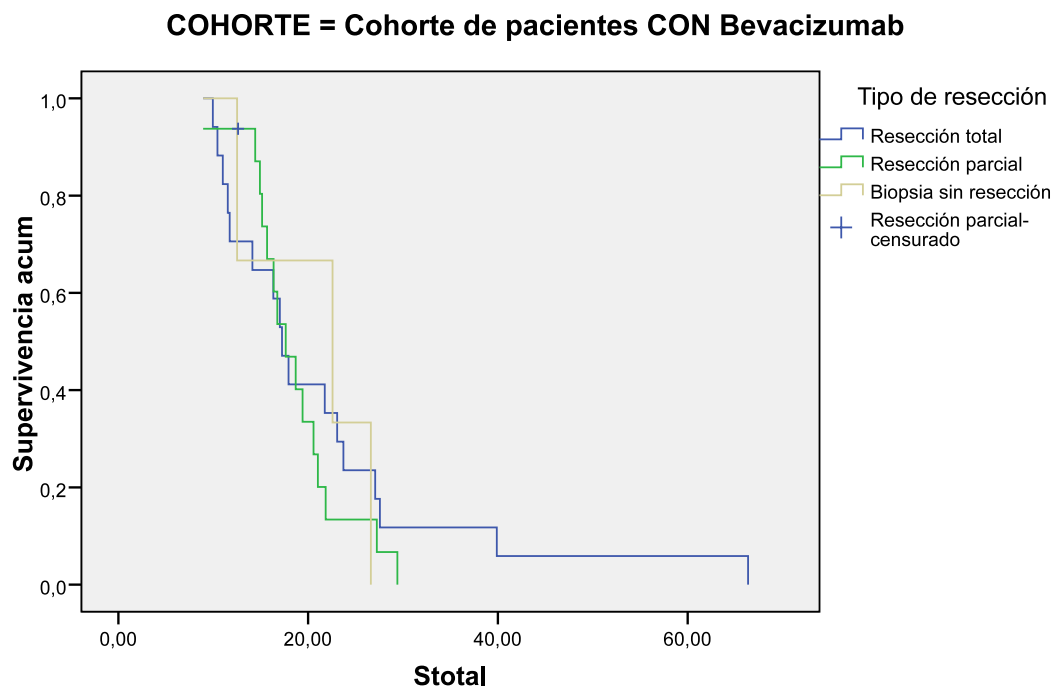


Figura 26. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes de la cohorte con BVZ en función del grado de resección quirúrgica.

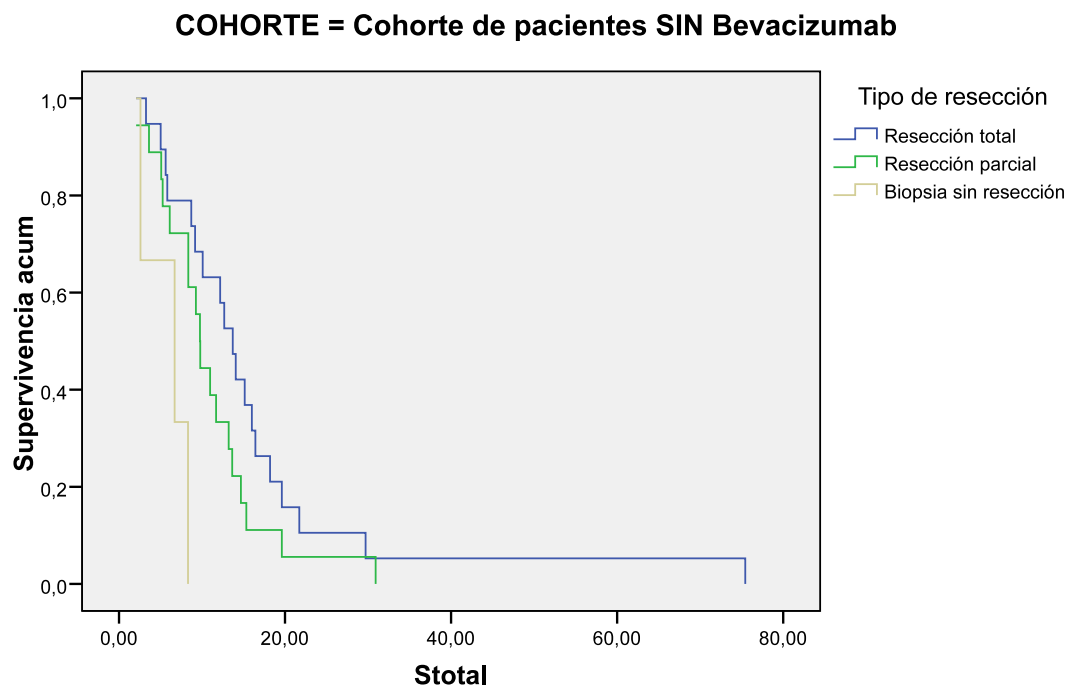


Figura 27. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global de los pacientes de la cohorte no tratados con BVZ en función del grado de resección quirúrgica.

5.5. TENDENCIA DE LAS DOSIS DE CORTICOIDES

En la Figura 26 se puede observar la tendencia a la disminución de la dosis de corticoides a lo largo del tiempo sólo para la cohorte de BVZ.

Para este cálculo se recogieron todas las dosis de dexametasona que recibieron los pacientes de esta cohorte a lo largo del tiempo.

Uno de los pacientes al que le fue prescrito otro corticoide (hidrocortisona), no se incluyó en el análisis final.

Con las dosis, las fechas de modificación y suspensión, además de la posología completa, analizamos la variación de las dosis a lo largo del tiempo de tratamiento. Se calculó la dosis pautada a cada paciente cada treinta días.

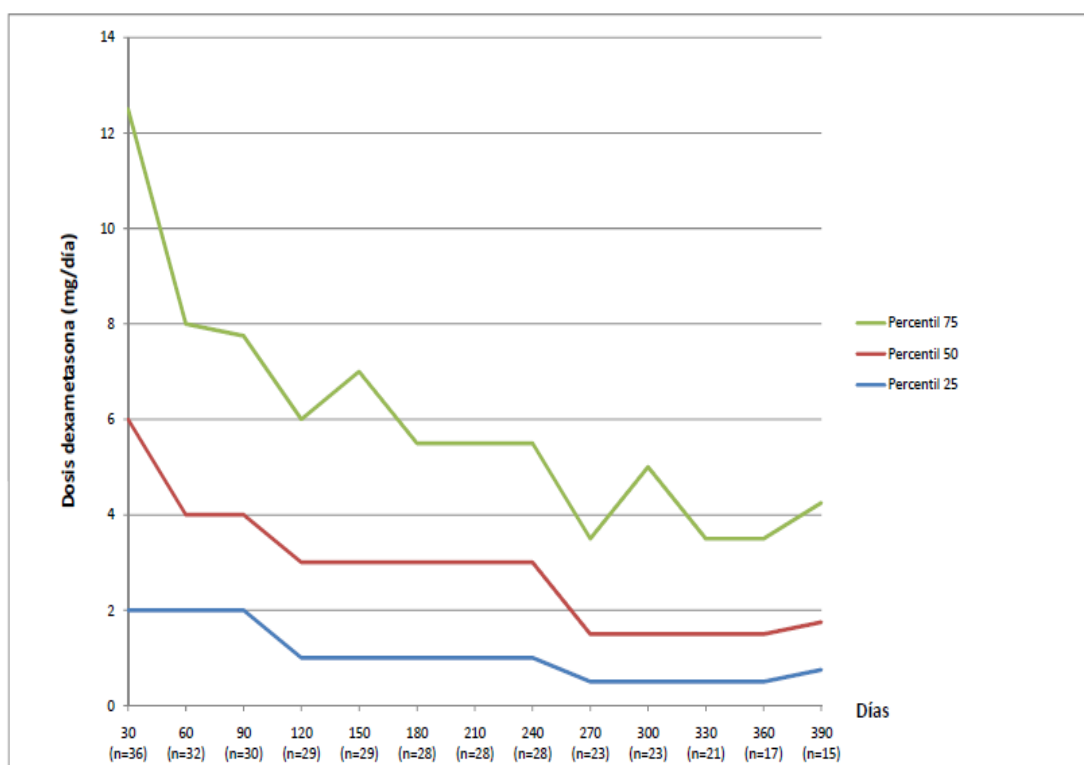


Figura 28. Cambio en la dosis de dexametasona a lo largo del tiempo para la mediana, el percentil 25 y el percentil 75. El número de pacientes incluidos en el análisis en cada tiempo se encuentra entre paréntesis.

5.6 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

Los costes asignados para cada uno de los bloques que consideramos fueron:

COSTES DE TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS:

El coste de los diferentes tratamientos de segunda línea fue:

- Irinotecan:
 - o Dosis antes de 2007: 1,180 €/mg
 - o Dosis después de 2007: 0,103 €/mg
 - o Dosis después de 24/05/2010: 0,096 €/mg
- Bevacizumab:
 - o Dosis antes de 24/05/2010: 3,182 €/mg
 - o Dosis después de 24/05/2010: 3,421 €/mg
- PVC:
 - o Vincristina: 6,270 €/mg
 - o Procarbazina: 0,001€/mg
 - o Lomustina: 0,640 €/mg
- Temozolomida:

- Dosis antes de 24/05/2010: 0,900 €/mg

COSTES DE PREMEDICACIÓN:

Todos los pacientes con BVZ/CPT-11 ponen en cada ciclo el protocolo de antiemesis E2 (emesis moderada):

- 1 ampolla de Zofran® 8 mg= 0.700 €
- 2 ampollas de Dexametasona 4 mg = 0.600 €
- 1 ampolla de Zantac 50 mg: 0,624 €

Además se incluía:

- 1 ampolla de Polaramine®= 0.900 €
- 1 ampolla de Atropina 1 mg= 0.180 €

El coste total de premedicación para el esquema BVZ/CPT-11 es de **=3,004 € por ciclo.**

En el caso de las segundas líneas según el esquema de tratamiento los costes fueron:

- Para CPT-11 en monoterapia el protocolo de antiemesis fue el mismo y también se sumaba la ampolla de Atropina, por lo que el coste total fue de: **2,104 €**
- Para el esquema PVC: lapremedicaión fue únicamente antiemética con una ampolla de Zofran 4 mg, por lo que el coste fue de: **0,260 € por ciclo.**
- El resto de tratamientos son orales y no se utilizó premedicación en su administración.

COSTES VINCULADOS A LA ADMINISTRACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN:

En el Hospital de día de Oncología hay 29 puestos (23 sillones + 6 camas), el coste total de funcionamiento del mismo es de 813.361 €, que supusieron un total de 470,42€ por hora de funcionamiento. Por lo que cada puesto del Hospital de día tiene asociado un coste de 16,22€/h.

Para la administración del ciclo BVZ-CPT11 se calcularon 3 horas de media de estancia en el Hospital de día por lo que tendría asociado un coste de administración:

48,67€ por ciclo

El coste total de administración de CPT-11 en monoterapia se calculó en 1 hora y media de duración, con un coste de: **24,33 € por ciclo.**

Para los ciclos de PVC, la Vincristina se administra en el Hospital de día con una duración media estimada de 30 minutos de estancia, lo que supone un coste asociado de: **8,11 € por ciclo**

Al resto de tratamientos no se les atribuyó ningún coste en este bloque al tratarse de medicamentos administrados por vía oral.

COSTES DE PREPARACIÓN:

Para la validación y preparación de cada ciclo son necesarios:

- Un farmacéutico: se calculó una media de 7 minutos por ciclo, independientemente de cual fuera. Los 7 minutos se obtuvieron de la media de preparaciones diaria en la Unidad de Farmacia Oncológica de la UGC de

Farmacia del HUCA (120 preparaciones/día) entre 2 farmacéuticos y en 7 horas. El coste horario de un farmacéutico se calculó en $31.98 \text{ €/h} = 3.73 \text{ €}$

- Un DUE: una enfermera para Oncología con una media de 70 preparaciones/día media de 6 minutos. $18.60 \text{ €/h} = 1.86$
- Un Auxiliar de enfermería: para la preparación y asistencia de la DUE: 6 minutos. $11.98 \text{ €/h} = 1.20$

El coste total de preparación de cada ciclo es de: **6,79€ por ciclo.**

En el caso de las administraciones por vía oral se consideró únicamente el coste del farmacéutico y de la Auxiliar de Enfermería, encargados de la validación y dispensación de los tratamientos orales quimioterápicos. El tiempo empleado medio fue el mismo para simplificar y equiparar:

El coste total por ciclo oral: **4.93 € por ciclo.**

En la tabla 25 podemos ver los costes desglosados por paciente para la cohorte que recibió BVZ como segunda línea.

Tabla 25. Costes del tratamiento de segunda línea en la cohorte con BVZ/CPT-11, desglosado en coste de los agentes quimioterápicos, costes de la preparación, monitorización y premedicación por paciente.

Nº	BVZ	CPT-11	PREPARAC.	MONITORIZ.	PREMEDICAC.	TOTAL
1	13.683,60 €	257,25 €	54,32 €	389,36 €	24,03 €	14.408,56 €
2	24.972,57 €	326,19 €	74,69 €	535,37 €	33,04 €	25.941,87 €
3	61.994,03 €	1.466,60 €	210,49 €	1.508,77 €	93,12 €	65.273,01 €
4	4.361,65 €	99,30 €	20,37 €	146,01 €	9,01 €	4.636,34 €
5	67.733,82 €	555,66 €	122,22 €	876,06 €	54,07 €	69.341,83 €
6	2.052,54 €	30,87 €	6,79 €	48,67 €	3,00 €	2.141,87 €
7	9.578,52 €	92,61 €	20,37 €	146,01 €	9,01 €	9.846,52 €
8	2.155,17 €	24,70 €	6,79 €	48,67 €	3,00 €	2.238,33 €
9	33.439,30 €	591,68 €	156,17 €	1.119,41 €	69,09 €	35.375,64 €
10	2.531,47 €	57,62 €	13,58 €	97,34 €	6,01 €	2.706,02 €
11	3.078,81 €	65,86 €	20,37 €	146,01 €	9,01 €	3.320,06 €
12	4.823,47 €	120,39 €	20,37 €	146,01 €	9,01 €	5.119,25 €
13	21.449,04 €	460,99 €	74,69 €	535,37 €	33,04 €	22.553,14 €
14	11.049,51 €	262,40 €	40,74 €	292,02 €	18,02 €	11.662,69 €
15	18.849,16 €	290,18 €	54,32 €	389,36 €	24,03 €	19.607,05 €
16	10.160,07 €	250,05 €	61,11 €	438,03 €	27,04 €	10.936,30 €
17	12.588,91 €	125,54 €	27,16 €	194,68 €	12,02 €	12.948,31 €
18	7.525,98 €	82,32 €	278,39 €	1.995,47 €	123,16 €	10.005,32 €
19	6.020,78 €	67,91 €	13,58 €	97,34 €	6,01 €	6.205,63 €
20	8.210,16 €	187,69 €	40,74 €	292,02 €	18,02 €	8.748,63 €
21	35.474,73 €	825,26 €	169,75 €	1.216,75 €	75,10 €	37.761,59 €
22	12.691,54 €	292,03 €	47,53 €	340,69 €	21,03 €	13.392,82 €
23	47.140,00 €	292,75 €	135,80 €	973,40 €	60,08 €	48.602,03 €

24	15.188,80 €	345,74 €	81,48 €	584,04 €	36,05 €	16.236,11 €
25	13.033,63 €	244,90 €	47,53 €	340,69 €	21,03 €	13.687,78 €
26	2.394,63 €	61,74 €	13,58 €	97,34 €	6,01 €	2.573,30 €
27	47.995,23 €	431,15 €	156,17 €	1.119,41 €	69,09 €	49.771,05 €
28	7.662,82 €	115,76 €	40,74 €	292,02 €	18,02 €	8.129,36 €
29	22.912,20 €	449,79 €	81,48 €	584,04 €	36,05 €	24.063,56 €
30	1.795,97 €	27,78 €	6,79 €	48,67 €	3,00 €	1.882,22 €
31	15.370,27 €	211,50 €	61,11 €	438,03 €	27,04 €	16.107,94 €
32	2.450,33 €	42,11 €	6,79 €	48,67 €	3,00 €	2.550,90 €
33	10.024,09 €	170,54 €	33,95 €	243,35 €	15,02 €	10.486,94 €
34	9.253,98 €	104,50 €	27,16 €	194,68 €	12,02 €	9.592,34 €
35	22.721,27 €	338,78 €	74,69 €	535,37 €	33,04 €	23.703,15 €
36	7.255,53 €	172,26 €	33,95 €	243,35 €	15,02 €	7.720,11 €
TOTAL	599.623,56 €	9.542,40 €	2.335,76 €	16.742,48 €	1.033,38 €	629.277,57 €

En la tabla 26 podemos ver los costes de segunda línea de los pacientes de la cohorte de control, aquellos pacientes que no recibieron ningún tratamiento se les asoció un coste 0.

Tabla 26. Costes del tratamiento de segunda línea en la cohorte sin BVZ/CPT-11, desglosado en coste de los agentes quimioterápicos, costes de la preparación, monitorización y premedicación.

Nº	TTO	TTO	PREPARAC.	MONITORIZ.	PREMEDIC.	TOTAL
1	CPT-11	1.701,07 €	27,16 €	97,32 €	8,42 €	1.833,97 €
2	CPT-11	827,52 €	13,58 €	48,66 €	4,21 €	893,96 €
3	CPT-11	3.749,20 €	40,74 €	145,98 €	12,62 €	3.948,55 €
4	CPT-11	1.683,36 €	33,95 €	121,65 €	10,52 €	1.849,48 €
5	CPT-11	975,08 €	13,58 €	48,66 €	4,21 €	1.041,52 €
6	CPT-11	1.937,17 €	27,16 €	97,32 €	8,42 €	2.070,06 €
7	PVC	13,94 €	13,58 €	48,66 €	0,52 €	76,70 €
8	BCNU	288,64 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	288,64 €
9	BCNU	358,40 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	358,40 €
10	TMZ	4.410,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	4.410,00 €
11-41	----	0.0 €	0.0 €	0.0 €	0.0 €	0.0 €
TOTAL		15.944,38 €	169,75 €	608,25 €	48,91 €	16.771,29 €

Si consideramos la diferencia de medias de las dos cohortes de pacientes, y las relacionamos con el coste de tratamiento que tuvieron ambas, podemos calcular

aproximadamente el coste-incremental de la supervivencia ganada gracias a la administración de la segunda línea de tratamiento. Para ello consideramos todos los demás costes iguales:

- La diferencia de medias fue: $17,63 - 13,23 = \mathbf{4.4 \text{ meses de vida.}}$
- El coste-incremental de la cohorte 1 frente al de la cohorte 2 como podemos ver en la tablas anteriores fue de: $629.277,57 \text{ €} - 16.771,29 \text{ €} = \mathbf{612506,28 \text{ €.}}$

De tal forma que aumentar la supervivencia en 4.4 meses a 36 pacientes supusieron 612.506,28 €. Así que cada año de supervivencia por paciente alcanzó la cifra de **46.401,99€.**

5.7 CÁLCULO DE LAS SUPERVIVENCIAS Y DEL COSTE TENIENDO EN CUENTA LOS PACIENTES QUE LLEGARON A 2ª LINEA EN AMBAS COHORTES.

Para hacer más comparables las dos cohortes de tratamiento, se seleccionaron todos los pacientes de la cohorte con BVZ y de la cohorte sin BVZ, sólo los pacientes que finalizaron el tratamiento de 1ª línea antes de progresar y los que progresaron durante el tratamiento, excluyendo los que pasaron a paliativos o fueron exitus en la 1ª línea.

La diferencia en la supervivencia teniendo eso en cuenta se modera como podemos ver en la tabla 27:

Tabla 27. Cálculo de Hazard ratio para las diferencias de supervivencia entre las dos cohortes.				
DIFERENCIA DE SUPERVIVENCIA ENTRE:	Significancia	HR	IC 95,0%	
COHORTE	0,418	1,348	0,655	2,774
SEXO	0,723	0,874	0,416	1,837
Karnofsky	0,290	1,574	0,679	3,646
Edad	0,633	1,172	0,611	2,248
RESECCIÓN	0,541			
Nombre de variable RESECCIÓN(1)	0,348	1,387	0,700	2,746
Nombre de variable RESECCIÓN(2)	0,422	1,552	0,531	4,537

6. DISCUSIÓN

6. **DISCUSIÓN**

6.1. **PACIENTES**

Como se observa en la Tabla 3, no existen diferencias entre los pacientes de ambas cohortes en cuanto a las variables de interés que pueden ser confusoras, tanto el sexo, la edad, el Karnofsky al diagnóstico como el tipo de resección practicada. Al comparar directamente estas variables en las dos cohortes obtenemos $p > 0,05$ por lo que concluimos que no hay diferencias significativas entre los grupos por las variables comentadas.

Estas características de nuestros pacientes fueron muy similares a las recogidas en otros estudios publicados. La mediana de edad de nuestro estudio fue de 52 años para la cohorte con BVZ, que se asemejan a las descritas por Kreisl et al. (53 años)⁹⁷, Friedman et al. (54 años)⁹⁵ o Vredenburg et al. (48 años)⁹⁸.

Para el caso de la cohorte sin BVZ, la mediana de edad fue de 56 años, cuando en el estudio de Stupp et al. por el que se aprobó la indicación de la TMZ la mediana de edad fue también de 56 años². En todos los estudios existentes predomina el sexo masculino ya que la prevalencia de la enfermedad, como se comentó es mayor en los hombres que en las mujeres con una ratio de 1,6 (hombres/mujeres) en Francia en 2004⁶ o de 1,48 en EEUU desde 1973 hasta 2001⁷. En cuanto al KPS de los pacientes medido en el momento del diagnóstico, puede haber más fluctuaciones. Los estudios que valoran únicamente la efectividad del tratamiento con BVZ + CPT11 como segunda línea incluyen pacientes con un Karnofsky superior a 70% y con un rango entre ese valor y 100%^{95,97-98} nuestro estudio en la cohorte con BVZ el rango de KPS fue de 60-100%. Con lo que no fuimos tan exigentes a la hora de incluir pacientes con

un peor estado general. En la rama sin BVZ el rango del KPS fue de 50-100%, mientras que en el estudio de Stupp et al. el estado general se midió mediante el *Who performance status* que mide de 0 a 5 el estado general siendo 0 asintomático y 5 la muerte, de tal forma que los pacientes incluidos en este estudio tenían un rango de 0-2² siendo equivalente a un rango del KPS de 60-100%, muy similar a nuestro estudio.

En cuanto al grado de resección, en la cohorte con BVZ los datos fueron: al 47,2% de los pacientes se les practicó una resección completa, al 44,6% parcial o incompleta y al 8,3% sólo se le pudo realizar la toma de una biopsia. Los porcentajes que presentan nuestros pacientes están en perfecta armonía con los encontrados en la bibliografía, si tomamos como ejemplo el estudio de Friedman et al⁹⁵ los pacientes a los que se les realizó una resección completa alcanzaron el 42,4%, a los que se les practicó una resección incompleta o parcial el 49,4% y a los que sólo se les tomó biopsia supusieron el 9,4% de todos los pacientes. Los datos para la cohorte sin BVZ fueron: a un 46,4% de los pacientes se les realizó una resección completa, a otro 43,9% resección incompleta, a un 7,3% únicamente se les tomó una biopsia, y a un paciente (el 2,4%) no se disponía de datos. En la bibliografía encontramos datos que hablan de un 40% de resecciones completas, un 45% de resecciones incompletas y un 16% de tomas de biopsia², datos que se asemejan bastante a los nuestros.

6.2. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

En este estudio queda claramente demostrada la efectividad del esquema BVZ/CPT-11 para el tratamiento de GBM primario. Si comparamos los datos que hemos obtenido para pacientes tratados únicamente con RT y TMZ concomitante más TMZ de mantenimiento, vemos como la mediana de supervivencia total desde el diagnóstico se incrementa casi en 7 meses. En términos relativos, estamos hablando de un incremento del 50-60 % en la mediana de supervivencia total. Además en la comparación de ambas supervivencias podemos decir que la diferencia es estadísticamente significativa con una $p=0,002$.

Los resultados obtenidos para la cohorte con BVZ en este estudio están de acuerdo con los encontrados en los pocos ensayos fase II que hay hasta ahora. La mediana de supervivencia global desde que inician el tratamiento de segunda línea con BVZ hasta la fecha de éxitus que encontraron Vredenburgh et al.⁹⁸ es de 42 semanas (cerca de 9,6 meses) y la medida por Friedman et al.⁹⁵ es de 9,2 meses frente a los 8,8 meses de nuestro estudio.

Existen algunos factores que han podido influir en la obtención de estas pequeñas diferencias. En nuestro estudio se incluyeron en la cohorte con BVZ un 11,1% de pacientes con índice de Karnofsky <70 % mientras que en algunos de los ensayos se requería de un KPS $\geq 70\%$ como criterio de inclusión⁹⁵, o el porcentaje de estos pacientes es mucho menor que en nuestro estudio⁹⁸, además en estos estudio se tuvieron en cuenta otras características como una bilirrubina inferior a 1,5 mg/ml o un determinado recuento plaquetario para incluir a los pacientes que nosotros no hemos tenido en cuenta.

Para los datos en la cohorte sin BVZ, encontramos que la supervivencia fue de 10 meses. Este dato se aleja de la supervivencia encontrada en el ensayo pivotal de la TMZ, donde la mediana de supervivencia fue de 14 meses². Esta discordancia se puede atribuir a que los pacientes de nuestra cohorte, al menos la gran mayoría (el 73,2%) fue diagnosticado y tratado antes de 2005, fecha en la que aparece el estudio de Stupp, que sienta las bases del tratamiento con TMZ concomitante con la RT y los 6 ciclos de mantenimiento. Hasta entonces la TMZ se usaba en menos ciclos, normalmente 4 ciclos de 28 días con 5 días seguidos de tratamiento. Además en los pacientes que presentaban una resección completa en el escáner post-cirugía no se hacían los ciclos de concomitancia con la RT. Todo esto hace, que exista una diferencia entre nuestros resultados y los del ensayo de Stupp et al. de casi 4 meses de supervivencia. Las características de nuestros pacientes además eran también distintas a las del ensayo, ya que para la inclusión en éste se requería de una adecuada función renal, hepática y hematológica, con una serie de valores restrictivos, que nosotros no hemos tenido en cuenta a la hora de incluir a nuestros pacientes.

Los THP encontrados en la primera línea de tratamiento con TMZ y RT para la cohorte con BVZ se asemejan a los encontrados en la bibliografía que hablan de una Supervivencia libre de progresión (SLP) de 6,9 meses²; en la cohorte sin BVZ, ocurre lo mismo que con la supervivencia y el THP es de 4,67 meses. Los datos de THP y de SLP no son del todo comparables como veremos más adelante, aunque la diferencia entre las dos cohortes es entendible ya que hasta el año 2005 con la publicación de Stupp et al. no se estableció el tratamiento estándar con TMZ y RT. Para los pacientes de la cohorte con BVZ que fueron tratados desde 2007 y con los mismos criterios que en el estudio de Stupp et al, vemos como los valores son muy parecidos.

El THP de la segunda línea para los pacientes que recibieron BVZ fue similar a los valores referenciados en la bibliografía, con pequeñas variaciones debido a que se mide la supervivencia libre de progresión y no el tiempo hasta progresión.

Hay que tener en cuenta que los datos de THP no son del todo comparables a los datos de otros estudios que hablan de SLP, porque cuando hablamos de THP no se han tenido en cuenta las muertes sin progresión o las muertes por otras causas, cosa que si se tiene en cuenta cuando se habla de SLP. Además, nosotros hemos tomado los datos desde que el clínico describe la progresión en una imagen y no desde que ésta aparece en una resonancia, es decir que puede haber un sesgo de tiempo desde que la resonancia está hecha hasta que el clínico que realiza el seguimiento del paciente describe esa resonancia como progresión de la enfermedad. Sesgo que suponemos no ocurre en un estudio clínico, pero sí en un estudio retrospectivo como el nuestro en el que se analizan historias clínicas.

Además, estudios como el Vredenburg et al con una SLP por el tratamiento con BVZ de 24 semanas (5,5 meses), describen claramente que entienden por progresión un incremento del 25% del área⁹⁸, no siendo el criterio tan exhaustivo en nuestro estudio, donde el oncólogo describe la progresión según sus propios criterios de ahí que podamos explicar en parte esa diferencia hasta los 6,93 meses de THP de nuestro estudio.

Comparando los datos de THP de las dos cohortes vemos como la diferencia entre ambos es significativa con una $p=0,062$. Para comprobar la razón de ello, se midió la duración del tratamiento con TMZ en ambas cohortes y como era de esperar por lo ya comentado anteriormente, la mediana de duración del tratamiento con TMZ en la cohorte con BVZ fue mayor a la de la cohorte sin BVZ. La diferencia que llega a ser

estadísticamente significativa también, es achacable a la falta de un conocimiento científico mayor de la molécula de TMZ y de su uso antes de la aprobación de la molécula para esta indicación en el año 2005.

Podemos intuir también la efectividad del tratamiento por la tendencia a la disminución de las dosis de dexametasona que se produce en la muestra de pacientes incluidos en nuestro estudio. Este dato es significativo únicamente desde el punto de vista clínico ya que las reducciones de dosis se llevan a cabo cuando el oncólogo observa una mejoría clínica del paciente.

6.3. IMPACTO DE LOS FACTORES PRONÓSTICO Y EL SEXO EN LA EFECTIVIDAD.

En el análisis multivariante de nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas estadísticamente en la supervivencia entre las variables que consideramos confusoras y que la bibliografía señala como factores pronósticos de la enfermedad. Aunque si que son reseñables las diferencias clínicamente significativas que hemos hallado.

Lo primero en analizarse fue el sexo que es considerado un marcador pronóstico (y no factor pronóstico), aunque si que aparece como ya señalamos una diferencia de prevalencia, siendo ésta mayor entre los hombres^{6,7}. Al hacer el análisis bivalente, para la cohorte con BVZ, la supervivencia es prácticamente igual (17,9 meses frente a 17,3), por lo que podríamos decir que el BVZ es igual de “útil” en ambos sexos.

Para la cohorte sin BVZ si que encontramos algunas diferencias, y es que las mujeres tenían una supervivencia mucho mayor, sin ser estadísticamente significativa ($p=0,183$) pero muy significativa en la gráfica (figura 14). Evidentemente la falta de una población mayor en el estudio impide sacar conclusiones más allá, además en la bibliografía no está documentado este supuesto.

Si nos fijamos en las diferencia de supervivencia global para los hombres entre las dos cohortes, vemos como la diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.001$), al contrario que en las mujeres ($p=0.131$).

En cuanto a la edad, se dividieron los pacientes en mayores de 58 años y menores de esa edad, ya que esos son los valores señalados en la bibliografía¹⁵.

Los datos de supervivencia para la cohorte con BVZ en función de la edad, fueron en los dos grupos creados prácticamente iguales (17,2 meses frente a 17,9), sin embargo en la cohorte sin BVZ hubo diferencias en la mediana de supervivencia para los dos grupos de edad. Los menores de 58 años tuvieron una supervivencia de 13,7 meses frente a los 8,3 meses del grupo de mayores de 58 ($p=0,106$). En la bibliografía encontramos datos similares, los pacientes jóvenes, menores de 58 años, tienen un mejor pronóstico, con mejores valores de supervivencia y enfermedad libre de progresión¹⁵.

De tal forma que no se puede decir que BVZ sea más efectivo para un grupo de edad que para otro, ya que para esta cohorte los datos son similares, como podemos observar en la figura 17.

El KPS es considerado un factor pronóstico en la bibliografía, valores por encima del 80%, mejoran la supervivencia¹⁴. En nuestro estudio en ambas cohortes los pacientes con un KPS por encima del 80% al diagnóstico, presentaron mejores datos de supervivencia. Éstos fueron clínicamente significativos para la cohorte de BVZ, como se puede ver en la figura 21, y es que la supervivencia para los de mayor KPS fue de 21,7 meses frente a 16,8 en la cohorte de <80% de KPS.

Estos datos no nos permiten seleccionar a priori, y basándonos únicamente en criterios de efectividad, a estos pacientes como los únicos que se benefician del tratamiento con BVZ, y restringir el uso del fármaco a este grupo de pacientes, aunque si nos hacen plantearnos la posibilidad de seleccionar mejor a los pacientes y alejarnos de la distanasia que a veces vemos en los pacientes oncológicos.

Por último el análisis hecho según el tipo de resección practicada en la cirugía, los datos de otros estudios hablan de que en pacientes con una cirugía con resección completa se han encontrado mejores datos de supervivencia¹⁴.

En nuestro estudio los datos de supervivencia para los pacientes con resección completa fueron mejores en la cohorte de control. Los valores fueron: 13,7; 9,8; 6,7 meses respectivamente para resecciones totales, parciales y biopsias.

Para la cohorte con BVZ los pacientes con biopsia fueron los de mayor mediana de supervivencia. Aunque cabe decir que sólo había 2 pacientes en este subgrupo, de ahí que los datos no puedan ser considerados.

Así podemos decir que se observa una tendencia no significativa estadísticamente aunque si clínicamente, y que debería ser comprobado con una cohorte mayor de pacientes.

6.4. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

En cuanto a los costes y el coste-efectividad, los valores que manejamos son similares a los pocos estudios disponibles que analizan el coste de este tratamiento. En el caso del grupo de investigadores franceses liderados por Henaine y col.¹³⁹, sus costes de tratamiento para BVZ fueron de 5.271 € por paciente y ciclo, aunque nosotros no expresamos los resultados por paciente sino por mg de dosis, al variar las dosis, nuestros datos extrapolados a esos valores de dosis (10 mg/kg) son de unos 3000 €/paciente. Las diferencias las podemos atribuir al precio de ambos medicamentos en cada país, pero sobre todo en los costes indirectos que cada estudio incluye, sumando además la diferencia de salarios de los profesionales implicados en el proceso de prescripción, preparación y administración. Los valores si se asemejan más a los obtenidos en otros estudios

Para aumentar en un año la supervivencia en nuestro estudio hemos calculado un coste de más de 40.000 €. Estos datos contrastan con el estudio de Henaine y col. que calcula unos coste en quimioterapia sólo (sin incluir otros costes indirectos) de 22.843 € en su Grupo 3 vs. 21.082 € en el Grupo 2 tratados con BVZ/CPT-11 en diferentes fechas y 6.156 € en el 1 que no recibió ese tratamiento¹³⁹. Por lo que hablamos de 15.000 € de coste incremental para un aumento de la supervivencia de 7 meses (10 meses en Grupo 1 Vs 17 y 17,5 meses en los grupos 2 y 3). Hemos de tener en cuenta que los datos de los investigadores franceses hablan solo del coste de los fármacos por lo que sumado a la preparación y monitorización necesaria podría acercar esos valores a los de nuestro estudio.

En otro estudio realizado por García-López y col en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, obtienen un coste incremental con BVZ en GBM de 40.371,8 € para aumentar

en 6 meses las supervivencia libre de progresión con una salud estable¹⁴⁰. Este valor teniendo en cuenta la diferencia que existe entre la supervivencia libre de progresión, siempre menor que la supervivencia global parece acercarse bastante a los resultados que hemos obtenido.

Otro estudio publicado en julio de 2015 por Kovic y col., en el que se realizó una evaluación económica de BVZ como primera línea del tratamiento de GBM, habla de un incremento de 0,13 quality-adjusted life years measurement (QALYs) y un coste de 80.000 \$ por paciente y un incremento del ratio de coste-utilidad de 607,966 \$ / QALY¹⁴¹. Estos costes son de un estudio americano y siempre como primera línea y no como segunda, pero muestran unos valores muy elevados inasumibles por pacientes o sistemas de salud.

Volviendo a nuestro estudio y considerando que las guías del NICE plantean el máximo coste financiable en 40.000€¹⁴², hablando siempre de QALYs, y sabiendo que en nuestro estudio fue imposible medir correctamente la calidad de vida al tratarse de un estudio retrospectivo, llegamos a la conclusión de que el coste económico de aumentar la supervivencia en algo más de 4 meses es demasiado alto para un sistema sanitario publico con recursos necesariamente finitos, especialmente en la situación actual de ajuste presupuestario. Además teniendo en cuenta que la diferencia de medianas de supervivencia fue poco significativa, y de todos los factores comentados anteriormente sobre el análisis multivariante que no nos permiten seleccionar mejor los pacientes, se presenta un coste demasiado alto en los tiempo de restricción presupuestaria que manejamos actualmente.

También hemos de entender que el coste calculado en nuestro estudio es una aproximación al coste final, calculado con los QALY que tienen en cuenta muchos más

aspectos indirectos, como es el coste de las bajas laborales provocados por la enfermedad.

6.5 SESGOS Y LIMITACIONES

El primer sesgo con el que nos encontramos sería un sesgo de selección. Lo hallamos en la población incluida en el estudio, pues los pacientes de la muestra no son representativos de todos los pacientes diagnosticados de GBM, al perderse aquellos que al diagnóstico están tan enfermos que no son operados y sólo reciben tratamientos paliativos, y que no fueron incluidos en el estudio al no cumplir los criterios de inclusión.

El siguiente sesgo, en este caso de confusión, se plantea en la estratificación de los pacientes en las dos cohortes, puesto que se realizó en función de las fechas de diagnóstico sin enmascarar los posibles factores de riesgo que luego estudiamos y que podrían comprometer la supervivencia de los pacientes. Es decir, no se incluyó en ambas cohortes, por ejemplo, el mismo número de pacientes con un KPS mayor del 80 % o con una resección completa, lo que evidentemente ha podido afectar a los resultados, aunque se haya solucionado con el análisis estadístico multivariante.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio en la efectividad, hay que tener en cuenta que la comparativa de supervivencia no es del todo correcta al no tratarse de cohortes totalmente homogéneas como hemos comentado previamente. Esto se produce porque los pacientes incluidos en la cohorte con BVZ/CPT-11 en segunda línea, evidentemente son pacientes con mejores perspectivas, es decir pacientes con mejor estado. En la cohorte de pacientes de control hemos de suponer que hay pacientes con buenas perspectivas a los que tratan con una segunda línea, también habrá pacientes con buenas perspectivas que por alguna razón no se trataron de segunda línea; puede ser por la época, ya que hasta el año 2003 ningún paciente se trató con fármaco alguno de segunda línea. Y por último en esta cohorte de control

existirán pacientes que progresaron a la primera línea y eran no candidatos a tratarse con más líneas de tratamiento. De tal forma que existe un sesgo en la diferencia de supervivencia a favor de la cohorte con BVZ que hemos de considerar.

Por otro lado, hemos de tener en cuenta que no hemos podido disponer de la fecha exacta de defunción para todos los pacientes de las dos cohortes. En la cohorte tratada con BVZ/CPT-11, de todos los pacientes incluidos, en 9 no se disponía la fecha exacta de éxitus, y 1 continuaba vivo al finalizar el seguimiento, de tal forma que se calculó la supervivencia con la fecha del último seguimiento en el hospital. En la cohorte de control de 31 pacientes incluidos no se disponía de ese dato y la supervivencia se ha calculado hasta la última fecha de seguimiento.

Estos datos constituyen un sesgo que probablemente haya ocasionado valores inferiores en la supervivencia global y parcial de ambos grupos.

Además de los sesgos ya comentados, encontramos otra limitación a la hora de comparar las dos cohortes de tratamientos, ya que no todos los pacientes recibieron el tratamiento de primera línea estándar con TMZ y RT de la misma manera. En la cohorte sin BVZ hubo 11 pacientes que no recibieron TMZ concomitante con la RT y luego 7 no recibieron el tratamiento de mantenimiento con TMZ después de la concomitancia. En la cohorte con BVZ hubo 2 pacientes que no recibieron la concomitancia RT+TMZ y otros 2 que no recibieron el mantenimiento. Estas discordancias suponen un sesgo, limitando el criterio de igualdad que se supone cuando comparamos las supervivencias de ambas cohortes. De tal manera que es esperable que la cohorte que recibe tratamiento con BVZ salga algo beneficiada en la comparativa de supervivencias.

Otra limitación de nuestro estudio es el carácter retrospectivo del mismo, lo cual hace que los datos obtenidos no sean del todo comparables a los obtenidos en los pocos ensayos clínicos disponibles, y presenten la problemática de todos los estudios de cohortes así diseñados de la probable falta de información, y la posible menor fiabilidad de los registros que en un estudio prospectivo.

En cuanto al análisis coste-efectividad hemos de tener en cuenta que a la hora de tomar la decisión de financiar o no (incorporar o no) un medicamento en un sistema de salud o una organización sanitaria, no solo es necesario medir y contrastar la efectividad de la intervención, como hemos hecho, sino que también es relevante cuantificar las consecuencias presupuestarias de esta y, por tanto, valorar la posibilidad de la decisión, ya que la modificación de las condiciones económicas y operativas en un determinado entorno no son necesariamente posibles en el corto plazo, lo que implica tener en cuenta el impacto operativo que puede tener la decisión. Es decir lo idóneo sería sumar a éste un análisis del impacto presupuestario de la inclusión de BVZ/CPT-11 en el tratamiento de los GBM y ver las consecuencias financieras que provocaría la incorporación de dicho medicamento sobre el presupuesto gestionado por la organización sanitaria en cuestión o el sistema de salud.

Además dentro del análisis coste-efectividad la no incorporación de QALYs no nos permite una comparación precisa con los escasísimos estudios que los utilizan, y que tienen una mayor validez externa, permitiéndoles una mejor inferencia estadística.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La efectividad de la introducción de una segunda línea de tratamiento con BVZ/CPT-11 en pacientes diagnosticados de GBM, medida como supervivencia global, fue mayor que la de los pacientes que recibieron la primera línea de tratamiento estándar con temozolomida y radioterapia y, o no recibieron segunda línea, o ésta era diferente a la estudiada.
2. La supervivencia global de los pacientes tratados con BVZ/CPT-11 en función de los factores pronósticos no nos permite seleccionar pacientes como los únicos beneficiarios de un tratamiento de segunda línea con este esquema al no haber una significancia estadística en los resultados.
3. El tratamiento estudiado no es costo-efectivo ya que el coste-incremental que supone frente a otras líneas de tratamiento no es asumible por el sistema sanitario público.
4. La mediana de supervivencia para la cohorte de control fue de 13,23 meses IC95% (11,79 a 14,68) y para la cohorte con BVZ fue de 17,63 meses IC95% (15,38 a 19,89). Con una $p=0,049$, al borde de la significancia estadística.
5. La supervivencia global de los pacientes tratados con BVZ/CPT-11 fue más elevada en función de un mayor KPS, una menor edad y una resección completa.
6. Los costes totales del tratamiento en la cohorte con BVZ/CPT-11 fueron de 629.277,57 € y de 16.771,29 € en la cohorte de control. Y por tanto el coste de incrementar un año la supervivencia de los pacientes de 46.401,99€.

7. Se puede intuir la efectividad del tratamiento por la tendencia a la disminución de las dosis de dexametasona que se produce en la muestra de pacientes incluidos en nuestro estudio.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Adaptada de Uptodate. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114(2): 97-109, 2007
- 2 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-996, 2005
- 3 Brem SS, Bierman PJ, Brem H, Butowski N, Chamberlain MC, Chiocca EA, et al. Central nervous system cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 9(4):352-400. 2011
- 4 Laigle-Donadey F, Delattre JY. Glioblastoma in elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 9(1):101-6. 2011.
- 5 Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Epidemiology of glioblastoma. *Neurochirurgie* 56(6):433-40. 2010.
- 6 Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol*. Epub 2010 Apr 2.
- 7 Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, Ryken TC. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001. *Neurosurg Focus* 15;20(4):E1. 2010.

- 8 Fuentes-Raspall R, Vilardell L, Perez-Bueno F, Joly C, Garcia-Gil M, Garcia-Velasco A et al. Population-based incidence and survival of central nervous system (CNS) malignancies in Girona (Spain) 1994-2005. *J Neurooncol*. Jan;101(1):117-23. 2011.
- 9 Registro de tumores del Servicio Sanitario del Principado de Asturias. 2013. ISSN: 2176-6885. Fecha de entrada: 25 de junio de 2015. Disponible en: http://www.hca.es/huca/web/main.asp?id_pagina=29.
- 10 Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutmann DH, Huot SJ, Lin AE, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*. 4:105–111. 2002
- 11 Bajenaru ML, Zhu Y, Hedrick NM, et al. Astrocyte-specific inactivation of the neurofibromatosis 1 gene (NF1) is insufficient for astrocytoma formation. *Mol Cell Biol*; 22:5100–13. 2002.
- 12 Kofman A, Marcinkiewicz L, Dupart E, Lyshchev A, Martynov B, Ryndin A, et al. The roles of viruses in brain tumor initiation and oncomodulation. *J Neurooncol*; 105(3): 451–466. 2011
- 13 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;455:1061–1068.
- 14 Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*; 95(2):190-8. 2001.

- 15 Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, Ramirez C, Maurage CA, Blond S et al. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients. *Acta Neurochir (Wien)*;149(3):245-253. 2007.
- 16 Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*; 67(2):139-52. 2008.
- 17 Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*;62(10):2152-65. 1988.
- 18 CBTRUS (2012) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 Central Brain Tumor Registry of the United States. Available at: <http://www.cbtrus.org/reports/reports.html>.
- 19 Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 1;26(25):4189-99. 2008.
- 20 Comprehensive Analysis of MGMT Promoter Methylation: Correlation with MGMT Expression and Clinical Response in GBM. Shah N, Lin B, Sibenaller Z, Ryken T, Lee H, Yoon JG. *PLoS One* 7;6(1):e16146. 2011.
- 21 Kreth S, Thon N, Eigenbrod, Lutz J, Ledderose C, Egensperger R, et al. O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) mRNA. Expression Predicts Outcome in Malignant Glioma Independent of MGMT Promoter Methylation.

- 22 Felsberg J, Rapp M, Loeser S, Fimmers R, Stummer W, Goeppert M, et al. Prognostic significance of molecular markers and extent of resection in primary glioblastoma patients. *Clin Cancer Res* 1;15(21):6683-93. 2009
- 23 Von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol*;21(1):74-87. 2011.
- 24 Castillo M, Kwock L, Mukherji S. Clinical application of proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1996; 17:1-15).
- 25 Fraile M. Aplicaciones clínicas del SPECT cerebral. En: Carreras JL, Sopena E, Llamas F, Caballero O, eds. *Patología tumoral*. Barcelona: Masson S.A., 1994;66).
- 26 Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20;26(2):239-44. 1993.
- 27 Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, et al. The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastomasurgery. *J Comput Assist Tomogr* 22(1):120-5. 1998.
- 28 Senft C, Franz K, Blasel S, Oszvald A, Rathert J, Seifert V, et al. Influence of iMRI-guidance on the extent of resection and survival of patients with glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat* 9(4):339-46. 2010.

- 29 Chamberlain MC, Barba D, Kormanik P, Shea WM. Stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas. *Cancer* 1994; 74(4):1342-7. 1994.
- 30 Keles GE, Berger MS. Advances in neurosurgical technique in the current management of brain tumors. *Semin Oncol* 2004; 31(5):659-665.
- 31 Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg* 1994; 81(2):165-168.
- 32 Kongkham PN, Knifed E, Tamber MS, Bernstein M. Complications in 622 cases of frame-based stereotactic biopsy, a decreasing procedure. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(1):79-84
- 33 Grossman SA, Batara JF. Current management of glioblastoma multiforme. *Semin Oncol* 2004; 31(5):635-644.
- 34 Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62(4):753-764.
- 35 Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M. Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results. Gross total resection versus partial resection. *Neurosurgery* 1987; 21(1):21-26.
- 36 Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG, Schmidt MH, Huang W et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg* 2003; 98(6):1175-1181

- 37 Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42(5):1044-1055.
- 38 Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 1998; 42(3):518-525
- 39 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(5):392-401.
- 40 Gronningsaeter A, Kleven A, Ommedal S, Aarseth TE, Lie T, Lindseth F et al. SonoWand, an ultrasound-based neuronavigation system. *Neurosurgery* 2000; 47(6):1373-1379.
- 41 Litofsky NS, Bauer AM, Kasper RS, Sullivan CM, Dabbous OH. Image-guided resection of high- grade glioma: patient selection factors and outcome. *Neurosurgical FOCUS* 2006; 20(4):E16.
- 42 Weiner HL, Kelly PJ. A novel computer-assisted volumetric stereotactic approach for resecting tumors of the posterior parahippocampal gyrus. *J Neurosurg* 1996; 85(2):272-277.
- 43 Nimsky C, Ganslandt O, von Keller B, Fahlbusch R. Intraoperative high-field MRI: anatomical and functional imaging. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 98:87-95.

- 44 Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17(6):475-84. 1978.
- 45 Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303:1323.
- 46 Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49:333.
- 47 Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH. Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 1988; 22:465.
- 48 Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1725.
- 49 Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52:997.
- 50 Nelson DF, Diener-West M, Horton J, et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr* 1988; :279.

- 51 González DG, Menten J, Bosch DA, van der Schueren E, Troost D, Hulshof MC, et al. Accelerated radiotherapy in glioblastoma multiforme: a dose searching prospective study. *Radiother Oncol* 32(2):98-105. 1994.
- 52 McDonald MW, Shu HK, Curran WJ Jr, Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(1):130-6. 2011.
- 53 Sharma RR, Singh DP, Pathak A, Khandelwal N, Sehgal CM, Kapoor R, et al. Local control of high-grade gliomas with limited volume irradiation versus whole brain irradiation. *Neurol India* 51(4):512-7. 2003.
- 54 Shapiro WR. Therapy of adult malignant brain tumors: what have the clinical trials taught us? *Semin Oncol* 1986; 13:38.
- 55 Valk PE, Dillon WP. Radiation injury of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:45.
- 56 Barker FG, Chang SM, Larson DA, Sneed PK, Wara WM, Wilson CB, et al. Age and radiation response in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 49(6):1288-98. 2001.
- 57 Ten Haken RK, Thornton AF Jr, Sandler HM, et al. A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol* 1992; 25:121.
- 58 Thornton AF Jr, Hegarty TJ, Ten Haken RK, et al. Three-dimensional treatment planning of astrocytomas: a dosimetric study of cerebral irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1309.

- 59 Glatstein E, Lichter AS, Fraass BA, et al. The imaging revolution and radiation oncology: use of CT, ultrasound, and NMR for localization, treatment planning and treatment delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:299.
- 60 Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, et al. The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:989.
- 61 Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, et al. [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting radiation dose escalation for patients with glioblastoma multiforme: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:886.
- 62 Chang J, Thakur S, Perera G, et al. Image-fusion of MR spectroscopic images for treatment planning of gliomas. *Med Phys* 2006; 33:32.
- 63 Paulino AC, Mai WY, Chintagumpala M, et al. Radiation-induced malignant gliomas: is there a role for reirradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1381.
- 64 Curran WJ Jr, Scott CB, Weinstein AS, et al. Survival comparison of radiosurgery-eligible and -ineligible malignant glioma patients treated with hyperfractionated radiation therapy and carmustine: a report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. *J Clin Oncol* 1993; 11:857.
- 65 Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:47.

-
- 66 Koot RW, Maarouf M, Hulshof MC, et al. Brachytherapy: Results of two different therapy strategies for patients with primary glioblastoma multiforme. *Cancer* 2000; 88:2796.
- 67 Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 2002; 51:343.
- 68 Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:1005.
- 69 Marin LA, Smith CE, Langston MY, et al. Response of glioblastoma cell lines to low dose rate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:397.
- 70 Sneed PK, Lamborn KR, Larson DA, et al. Demonstration of brachytherapy boost dose-response relationships in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:37.
- 71 Reagan TJ, Bisel HF, Childs DS Jr, Layton DD, Rhoton AL Jr, Taylor WF. Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. *J Neurosurg* 44(2):186-90. 1976.
- 72 Hochberg FH, Linggood R, Wolfson L, Baker WH, Kornblith P. Quality and duration of survival in glioblastoma multiforme. Combined surgical, radiation, and lomustine therapy. *JAMA* 241(10):1016-8. 1979.

- 73 Brisman R, Housepian EM, Chang C, Duffy P, Balis E. Adjuvant nitrosourea therapy for glioblastoma. *Arch Neurol* 33(11):745-50. 1976.
- 74 Solero CL, Monfardini S, Brambilla C, Vaghi A, Valagussa P, Morello G, Bonadonna G. Controlled study with BCNU vs. CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radiotherapy for glioblastoma multiforme. *Cancer Clin Trials* 2(1):43-8. 1979.
- 75 Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma *Neuro Oncol* 5(2):79-88. 2003.
- 76 Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E; Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial *Acta Neurochir (Wien)* 148(3):269-75. 2006
- 77 Aoki T, Hashimoto N, Matsutani M. Management of glioblastoma *Expert Opin Pharmacother* 8(18):3133-46. 2007
- 78 National Collaborating Centre for Cancer. Guidance on Cancer Services: Improving outcomes for people with Brain and other CNS tumour. The manual. National Institute for Health and Clinical Excellence. UK. 2006.
- 79 Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwara K, et al. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen--A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 20;29(3):337-44. 2011.

-
- 80 de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, et al. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004; 63:535.
- 81 Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 2008; 113:405.
- 82 Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987; 21:607.
- 83 Harsh GR 4th, Levin VA, Gutin PH, et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 1987; 21:615.
- 84 Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998; 42:709.
- 85 Dirks P, Bernstein M, Muller PJ, Tucker WS. The value of reoperation for recurrent glioblastoma. *Can J Surg* 1993; 36:271.
- 86 Landy HJ, Feun L, Schwade JG, et al. Retreatment of intracranial gliomas. *South Med J* 1994; 87:211.
- 87 Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, et al. Reoperation for glioblastoma. *J Neurosurg* 1981; 55:917.
- 88 Nieder C, Astner ST, Mehta MP, et al. Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:300.

- 89 Cloughesy T, Vredenburgh JJ, Day B, et al. Updated safety and survival of patients with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab in the BRAIN study (abstract #2008). *J Clin Oncol* 2010; 28:181s.
- 90 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 2.2011. National Comprehensive Cancer Network. USA. 2011.
- 91 Maxwell M, Naber SP, Wolfe HJ, Hedley-Whyte ET, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Antoniades HN. Expression of angiogenic growth factor genes in primary human astrocytomas may contribute to their growth and progression. *Cancer Res* 51:1345-1351. 1991.
- 92 Takahashi JA, Fukumoto M, Igarashi K, Oda Y, Kikuchi H, Hatanaka M. Correlation of Basic fibroblast growth factor expression levels with the degree of malignancy and vascularity in human gliomas. *J Neurosurg* 76:792-798. 1992.
- 93 Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 285:1182-1186, 1971.
- 94 Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, Wen PY, Kyritsis AP, Loeffler JS, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 18:708-715. 2000.
- 95 Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T., Schiff D, Abrey LE et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27 (28):4733-4740. 2009.

- 96 Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas, efficacy, toxicity and patterns of recurrence. *Neurology* 70:779-787. 2008.
- 97 Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progresión in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27(5):740-745. 2009.
- 98 Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25 (30):4722-4729. 2007.
- 99 Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy and patterns of response and recurrence in patines with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 91: 329-336. 2009.
- 100 Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist* 14 (11): 1131-1138. 2009.
- 101 Friedman HS, Petros MR, Friedman AH, Schaaf LJ, Kerby T, Lawyer J, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 17(5); 1516-25. 1999.
- 102 Chamberlain MD. Salvage chemotephy with CPT-11 for recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 56(2):183-8. 2002.
- 103 Clark AJ, Butowski NA, Chang SM, et al. Impact of bevacizumab chemotherapy on craniotomy wound healing. *J Neurosurg* 2011; 114:1609.

- 104 Goli KJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in the treatment of malignant gliomas. (Abstract). J Clin Oncol 2007; 25:75s.
- 105 Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma (Abstract). Neuro-Oncol 2005; 7:369.
- 106 Modificado por UptoDate from: Maitland, ML, Bakris, GL, Black, HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. J Natl Cancer Inst 2010; 102:596.).
- 107 Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 10;29(2):142-8. 2011.
- 108 Brandes AA, Tosoni A, Amistà P, et al. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. Neurology 2004; 63:1281.
- 109 Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. Neurology 2006; 66:587.
- 110 Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, et al. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. J Neurooncol 2009; 92:79.

- 111 Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007; 11:83.
- 112 Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol* 2009; 27:2542.
- 113 Batchelor T, Mulholland JP, Neyns B, et al. A phase III randomized study comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, with lomustine alone in recurrent glioblastoma patients (abstract # LBA7). *Ann Oncol* 2010; 21:viii4.
- 114 Wen PY, Prados M, Schiff D, et al. Phase II study of XL184 (BMS 907351), an inhibitor of MET, VEGFR2, and RET, in patients with progressive glioblastoma (GB) (abstract #2006). *J Clin Oncol* 2010; 28:181s.
- 115 Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:1168.
- 116 Haas-Kogan DA, Prados MD, Tihan T, et al. Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:880.
- 117 Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353:2012.

- 118 Franceschi E, Cavallo G, Lonardi S, et al. Gefitinib in patients with progressive high-grade gliomas: a multicentre phase II study by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2007; 96:1047.
- 119 Brown PD, Krishnan S, Sarkaria JN, et al. Phase I/II trial of erlotinib and temozolomide with radiation therapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group Study N0177. *J Clin Oncol* 2008; 26:5603.
- 120 van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 2009; 27:1268.
- 121 Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, et al. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy. *Neuro Oncol* 2010; 12:95.
- 122 Uhm JH, Ballman KV, Wu W, et al. Phase II evaluation of gefitinib in patients with newly diagnosed Grade 4 astrocytoma: Mayo/North Central Cancer Treatment Group Study N0074. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:347.
- 123 Bode U, Buchen S, Warmuth-Metz M, et al. Final report of a phase II trial of nimotuzumab in the treatment of refractory and relapsed high-grade gliomas in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2007; 25:76s.
- 124 Quang TS, Brady LW. Radioimmunotherapy as a novel treatment regimen: 125I-labeled monoclonal antibody 425 in the treatment of high-grade brain gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:972.

- 125 Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23:9359.
- 126 Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, et al. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4899.
- 127 Raymond E, Brandes AA, Dittrich C, et al. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4659.
- 128 Nabors LB, Mikkelsen T, Rosenfeld SS, et al. Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25:1651.
- 129 Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008; 26:5610.
- 130 Nabors LB, Mikkelsen T, Batchelor T, et al. NABTT 0306: A randomized phase II trial of EMD 121974 in conjunction with concomitant and adjuvant temozolomide with radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) (abstract #2001). *J Clin Oncol* 2009; 27:87s.
- 131 Stupp R, Hegi ME, Neyns B, et al. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and

- temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:2712.
- 132 National Institutes of Health Clinical Trials database. <http://www.clinicaltrials.gov/> (Accessed on January 09, 2012).
- 133 Galanis E, Jaeckle KA, Maurer MJ, et al. Phase II trial of vorinostat in recurrent glioblastoma multiforme: a north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2009; 27:2052.
- 134 McCarty MF. Thalidomide may impede cell migration in primates by down-regulating integrin beta-chains: potential therapeutic utility in solid malignancies, proliferative retinopathy, inflammatory disorders, neointimal hyperplasia, and osteoporosis. *Med Hypotheses* 1997; 49:123.
- 135 Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000; 18:708.
- 136 Marx GM, Pavlakis N, McCowatt S, et al. Phase II study of thalidomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2001; 54:31.
- 137 Kesari S, Schiff D, Henson JW, et al. Phase II study of temozolomide, thalidomide, and celecoxib for newly diagnosed glioblastoma in adults. *Neuro Oncol* 2008; 10:300.
- 138 Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo. Boletín Oficial del Estado. Número 126, Sección I, página 45070. Lunes 24 de mayo de 2010.

- 139 Henaine, A. M., Paubel, N., Ducray, F., Diebold, G., Frappaz, D., Guyotat, J., Cartalat-Carel, S., Aulagner, G., Hartmann, D., Honnorat, J. and Armoiry, X. (2016), Current trends in the management of glioblastoma in a French University Hospital and associated direct costs. *J Clin Pharm Ther*, 41: 47–53. 2016.
- 140 J.L. Garcia Lopez, Barrios J.M. Rodriguez, J. Puig-Junoy, Mena A. Carrato, PCN140 - Cost-Effectiveness Analysis of Bevacizumab, Fotemustine and Extended-Dose Temozolomide in Patients with Recurrent Glioblastoma in Spain, *Value in Health*: 17 (7), Pag. A638. 2014.
- 141 McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 26(9):733-44. 2008.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1:

Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Página 45119. Capítulo V, Artículo 9.

9.2. Anexo 2:

Autorización del CEIC regional del Principado de Asturias.

9.3. Anexo 3:

Hoja de recogida de datos para la cohorte 1.

9.4. Anexo 4:

Hoja de recogida de datos para la cohorte 2.

Artículo 9. *Deducciones sobre las compras de los medicamentos realizadas por los servicios sanitarios del Sistema Nacional de Salud.*

En las compras de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente formalizadas con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud a través de los servicios de farmacia de los hospitales, de los centros de salud y de las estructuras de atención primaria, se aplicará una deducción del 7,5 % sobre el precio de compra.

Artículo 10. *Excepciones a la aplicación de las deducciones.*

Las deducciones previstas en los artículos 8 y 9 no serán de aplicación a los medicamentos genéricos, así como a los medicamentos que se encuentren afectados por la aplicación del sistema de precios de referencia, con la salvedad hecha en el párrafo tercero del apartado uno del artículo 8.

En el caso de medicamentos huérfanos, las reducciones contempladas en los artículos 8 y 9, serán del 4 por ciento.

Artículo 11. *Revisión de los precios de los productos sanitarios.*

El precio de venta al público de los productos sanitarios incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud se reducirá en un 7,5 %, a excepción del precio de los absorbentes de incontinencia de orina cuya reducción será del 20 %.

Las reducciones contempladas en este artículo no supondrán la modificación del Código Nacional.

Artículo 12. *Modificación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

Uno. El apartado 8 del artículo 19 tendrá la siguiente redacción:

«Mediante resolución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de seis meses podrá autorizar la dispensación de unidades concretas para los grupos de medicamentos y/o patologías que se determinen, con el fin de ajustar las unidades dispensadas a la duración del tratamiento. Estas unidades podrán dispensarse a partir del fraccionamiento de un envase de un medicamento autorizado e inscrito, respetando la integridad del acondicionamiento primario, excepto cuando, en el marco de proyectos o programas autorizados por la mencionada Agencia, sea procedente su reacondicionamiento protocolizado y garantizando las condiciones de conservación del medicamento, así como la información al paciente.

Para los casos previstos en este apartado, el Ministerio de Sanidad y Política Social establecerá el sistema de cálculo de precio de venta al público y los márgenes de comercialización correspondientes.»

Dos. El apartado 1 del artículo 90 tendrá la siguiente redacción:

«Corresponde al Consejo de Ministros, por real decreto, a propuesta de los Ministros de Economía y Hacienda, de Industria, Turismo y Comercio y de Sanidad y Política Social y previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, establecer el régimen general de fijación de los precios industriales de los medicamentos, así como de aquellos productos sanitarios que vayan a ser incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y que se dispensen, a través de receta oficial, en territorio nacional, que responderá a criterios objetivos.

Las cuantías económicas correspondientes a los conceptos de la distribución y dispensación de los medicamentos y de dichos productos sanitarios y, en su caso, de las deducciones aplicables a la facturación de los mismos al Sistema Nacional de Salud son fijados por el Gobierno, previo acuerdo de la Comisión Delegada del



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS IV

Comité Ético de Investigación Clínica
Regional del Principado de Asturias
C/ Celestino Villamil s/n
33006.-Oviedo
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28
Fax: 985.10.87.11
e-mail: ceicr_asturias@hca.es

Área Sanitaria

Oviedo, 9 de Mayo de 2012

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 53/2012, titulado: "ANÁLISIS FÁRMACO-ECONÓMICO Y DE EFECTIVIDAD DEL ESQUEMA BEVACIZUMAB-IRINOTECAN EN EL TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME PRIMARIO FRENTE A OTRAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO". Investigador Principal Dº. Daniel Ruíz Sánchez del S. de Farmacia del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado estudio reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardar la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este estudio.

Le saluda atentamente.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral
Secretario del Comité Ético de Investigación
Clínica Regional del Principado de Asturias



HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (Cohorte 1)

NHC:

FECHA DE NACIMIENTO:

SEXO:

KARNOFSKY:

ECOG:

FECHA DEL DIAGNOSTICO:

TIPO DE GLIOMA AL DIAGNOSTICO:

TAMAÑO DEL TUMOR:

CIRUGÍA:

- FECHA:
- TIPO:

- OBSERVACIONES:

RADIOTERAPIA:

- TIPO:
 - FECHA DE INICIO:
 - DOSIS:
 - OBSERVACIONES:
- FECHA FIN:

QUIMIOTERAPIA 1ª LINEA: TEMODAL CONCOMITANTE CON RT

- DOSIS:
- FECHA INICIO:
- FECHA FIN:

QUIMIOTERAPIA 1ª LINEA: TEMODAL MANTENIMIENTO 6 CICLOS

- DOSIS:
- FECHA INICIO:
- FECHA FIN:

QUIMIOTERAPIA 2ª LINEA:

- MEDICACIÓN Y DOSIS:
- FECHA INICIO: FECHA FIN:

QUIMIOTERAPIA 3ª LINEA:

- MEDICACIÓN Y DOSIS:
- FECHA INICIO: FECHA FIN:

RECAIDAS:

FECHA INICIO BVZ:

FECHA FIN BVZ:

TIPO DE RESPUESTA (TOTAL, PARCIAL,...):

FECHA DE LA RESUESTA:

PROGRESIÓN: FECHA:

OBSERVACIONES:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- ANTIEPILÉPTICOS:
- CORTICOIDES:

[illegible]

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (Cohorte 2)

NHC:

FECHA DE NACIMIENTO:

SEXO:

KARNOFSKY:

ECOG:

FECHA DEL DIAGNOSTICO:

TIPO DE GLIOMA AL DIAGNOSTICO:

TAMAÑO DEL TUMOR:

CIRUGÍA:

- FECHA:
- TIPO:

- OBSERVACIONES:

RADIOTERAPIA:

- TIPO:
 - FECHA DE INICIO:
 - DOSIS:
 - OBSERVACIONES:
- FECHA FIN:

QUIMIOTERAPIA 1ª LINEA: TEMODAL CONCOMITANTE CON RT

- DOSIS:
- FECHA INICIO:
- FECHA FIN:

QUIMIOTERAPIA 1ª LINEA: TEMODAL MANTENIMIENTO 6 CICLOS

- DOSIS:
- FECHA INICIO:
- FECHA FIN:

QUIMIOTERAPIA 2ª LINEA:

- MEDICACIÓN Y DOSIS:
- FECHA INICIO: FECHA FIN:

QUIMIOTERAPIA 3ª LINEA:

- MEDICACIÓN Y DOSIS:
- FECHA INICIO: FECHA FIN:

RECAIDAS:

TIPO DE RESPUESTA (TOTAL, PARCIAL,...):

FECHA DE LA RESUESTA:

PROGRESIÓN: FECHA:

OBSERVACIONES:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- ANTIEPILÉPTICOS:
- CORTICOIDES:

[illegible]

